

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-191615

(P 2 0 0 0 - 1 9 1 6 1 5 A)

(43) 公開日 平成12年7月11日 (2000. 7. 11)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
C07C233/88		C07C233/88	
A61K 31/165		A61K 31/165	
31/22		31/22	
31/265		31/265	
31/341		31/341	
審査請求 未請求 請求項の数21 O L (全116頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平11-297129	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社
(22) 出願日	平成11年10月19日 (1999. 10. 19)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(31) 優先権主張番号	特願平10-298940	(72) 発明者	大井 悟
(32) 優先日	平成10年10月20日 (1998. 10. 20)		奈良県奈良市あやめ池南1丁目7番10-50
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	鈴木 伸宏
			茨城県つくば市大字谷田部1077番地の50
		(72) 発明者	麻生 和義
			大阪府高槻市上土室1丁目10番5-307号
		(74) 代理人	100114041
			弁理士 高橋 秀一 (外1名)

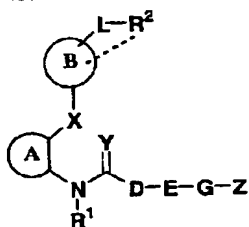
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 芳香族アミン誘導体、その製造法および剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する新規芳香族アミン誘導体の提供。

【解決手段】 一般式I



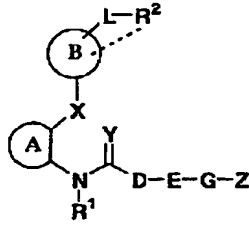
(1)

の化合物またはその塩。一般式Iの化合物の塩の具体例には次のものがある。N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(4-ピフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル) スクシンアミド塩酸塩

【特許請求の範囲】

【請求項1】式(1)

【化1】



(1)

〔式中、A環は置換基を有していてもよい芳香環を；B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を；Zは置換基を有していてもよい環状基を；R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を；R²は置換されていてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは-CO-、-CON(R^a)-、-COO-、-N(R^a)CON(R^a)-、-N(R^a)COO-、-N(R^a)SO₂-、-N(R^a)-、-O-、-S-、-SO-または-SO₂-(R^a、R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を；Gは結合手または2価の基を；Lは(1)結合手または(2)

i) C₁₋₆-アルキル基、ii) ハロゲン-C₁₋₆-アルキル基、

iii) フェニル基、

iv) ベンジル基、

v) 置換基を有していてもよいアミノ基、

vi) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、および

vii) ①C₁₋₆-アルキル基、

②置換基を有していてもよいフェニル基または

③置換基を有していてもよい複素環基で

それぞれ置換されていてもよいカルバモイル基またはチオカルバモイル基から選ばれた置換基1~5個を有していてもよく、-O-または-S-を介していてもよい2価の炭化水素基を；Xは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を；Yは2個の水素原子、酸素原子または硫黄原子をそれぞれ示し、……はR²とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。〕で表される化合物またはその塩。

【請求項2】Lが-O-を介していてもよく、C₁₋₆-アルキル基で置換されていてもよいアルキレン基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】LがC₁₋₆-アルキレン基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】R²が(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基または(3)(i)ベンジル、(ii)アミノまたはフェニルで置換されていてもよいC₁₋₆-アルキル、(iii)(モノーまたはジ-C₁₋₆-アルキル)-カルバモイルまたは一チ

オカルバモイル、(iv)C₁₋₆-アルコキシ-カルボニル、(v)C₁₋₆-アルキル-スルホニル、(vi)ピペリジルカルボニルおよび(vii)ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよいC₁₋₆-アルキル-カルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】R²が無置換のアミノ基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】Aがそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環である請求項1記載の化合物。

【請求項7】Bが置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項1記載の化合物。

【請求項8】Eが-CON(R^a)-である請求項1記載の化合物。

【請求項9】Xが酸素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項10】DがC₁₋₆-アルキレン基である請求項1記載の化合物。

【請求項11】GがC₁₋₆-アルキレン基である請求項1記載の化合物。

【請求項12】Gが置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を示し、かつB環がR²と含窒素複素環を形成しない請求項1記載の化合物。

【請求項13】Eが-CON(R^a)-を、Gが置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、Yは2個の水素原子を、R¹はアシル基をそれぞれ示し、かつB環がR²と含窒素複素環を形成しない請求項1記載の化合物。

【請求項14】Aがそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環；B環がC₁₋₆-アルコキシでそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環またはシクロヘキサン環、あるいはR²と結合して形成されたテトラヒドロイソキノリン環またはイソインドリン環；Zがハロゲン、ホルミル、ハロゲン-C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-アルキル-カルボニル、オキソおよびピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよいC₆₋₁₄-アリール基、C₃₋₁₁-シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ビリル基、チアゾリル基、インダニル基またはインドリル基；DがC₁₋₆-アルキレン基；Gが結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、かつフェニルで置換されていてもよいC₁₋₆-アルキレン基；R¹がア)水素原子、イ)(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)C₁₋₆-アルキル-カルボニル、C₆₋₁₄-アリール-カルボニル、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルキルオキシ-カルボニル、C₇₋₁₄-アラキルオキシ-カルボニル、C₁₋₆-アルキル-スルホニルおよびC₆₋₁₄-アリール-スルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、(4)(i)ヒドロキシ、C₁₋₆-アルキル-カルボニル、C₆₋₁₄-アリール-カルボニル、カルボキシまたはC₁₋₆-アルコキシ-

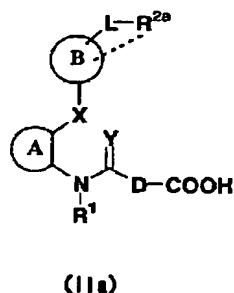
カルボニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、(i)ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイルまたは(iv)モノーまたはジ- C₁₋₆アルキルアミノ-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5)C₂₋₆シクロアルキル、(6)ヒドロキシまたはハロゲン- C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいフェニルおよび(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インダニル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₄アララルキル基またはウ) アシル基；R²が(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基または(3)(i)ベンジル、(ii)アミノまたはフェニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、(iii)モノーまたはジ- C₁₋₆アルキル-カルバモイルまたは一チオカルバモイル、(iv)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、(v)C₁₋₆アルキル-スルホンニル、(vi)ピペリジルカルボニルおよび(vii)ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基；Eが-CO-、-CON(R^{*})-、-N(R^{*})CO- (R^{*}は水素原子またはC₁₋₆アルキル基) かつLが-O-を介していてもよく、かつC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基である請求項1記載の化合物。

【請求項15】Zがハロゲンで置換されていてもよいフェニル基；DがC₁₋₆アルキレン基；GがC₁₋₆アルキレン基；R¹がア) (1)ヒドロキシ、(2)フェニル、(3)チエニル、フリル、チアゾリル、インダニル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルおよび(4)C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₁₋₆アルキル-スルホンニルまたはC₆₋₁₄アリール-スルホンニルで置換されていてもよいアミノから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基またはC₇₋₁₄アララルキル基またはイ) アシル基；R²が無置換のアミノ基；Eが-CON(R^{*})-；LがC₁₋₆アルキレン基かつYが2個の水素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項16】請求項1記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

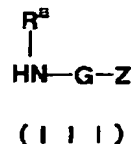
【請求項17】式(IIa)

【化2】



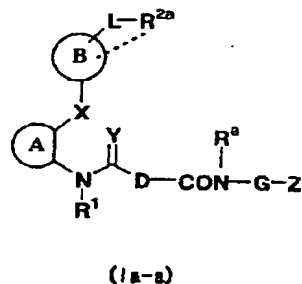
〔式中、R^{2a}は保護されていてもよく、置換されていてもよいアミノ基、その他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物、その反応性誘導体またはその塩と式(III)

【化3】



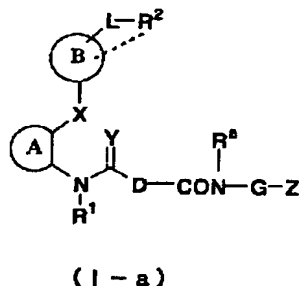
〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることにより、式(Ia-a)

【化4】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を製造し、所望により、脱保護反応に付すことを特徴とする式(I-a)

【化5】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項18】請求項1記載の化合物またはその塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項19】ソマトスタチン受容体機能調節剤である請求項18記載の医薬組成物。

【請求項20】ソマトスタチン受容体機能調節剤がソマトスタチン受容体作動薬である請求項19記載の医薬組成物。

【請求項21】糖尿病、肥満、糖尿病合併症または難治性下痢の予防または治療剤である請求項18記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する新規な芳香族アミン誘導体、その製造法およびそれを含有することを特徴とする医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】ソマトスタチンは、ヒツジ視床下部組織から成長ホルモン分泌抑制作用を有する14個のアミノ酸からなるペプチド(SST-14)として単離された。現在は28個のアミノ酸からなるソマトスタチン

(SST-28)も単離同定されている。このソマトスタチンは、単に視床下部だけでなく、例えば大脳、大脳辺縁系、脊髄、迷走神経、自律神経節、消化管粘膜、膵臓ランゲルハンス氏島等に広汎に分布する脳・腸管ペプチドであり、例えば成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、ガストリン、インシュリン、グルカゴン等の下垂体・消化管ホルモンの分泌を抑制する。また、胃酸分泌、膵臓の外分泌、消化管の運動・血流も抑制する。ソマトスタチンの受容体としては、現在までに1型ないし5型(SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5)が知られており、これらは中枢および末梢の各部位において、それぞれ異なった発現を示すことが認められている。

1. ライフサイエンス (Life Sciences)、第57巻、13号、1249頁(1995年)
 2. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 80, No. 6pp. 1789-1793
 3. The New England Journal of Medicine, Jan. 25, 1996
 4. Eur J Clin Pharmacol, 1996, 51, 139-144
 5. Exp. Opin. Ther. Patents(1998)8(7):855-870。
- 現在、臨床的には、特定のホルモン分泌を抑制するペプチド性のソマトスタチン類似体が開発されている。

【0003】

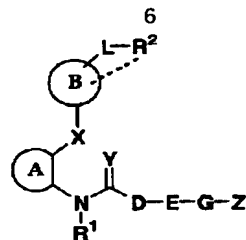
【発明が解決しようとする課題】現在、ソマトスタチン受容体機能調節薬として開発されている化合物は、ペプチド性化合物であって、作用時間、投与方法、特異性、副作用等の点で問題が多い。これらの問題点を解決する意味において、非ペプチド性の化合物で、かつ優れたソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物を創製、開発することの意義は非常に大きい。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記事情に鑑み、種々検討した結果、下記の式(I)において、環状炭化水素Bに直接または2価の基を介してアミノ基が結合していることに化学構造上の特徴を有する式

(I) :

【化6】



(I)

- [式中、A環は置換基を有していてもよい芳香環を；B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を；Zは置換基を有していてもよい環状基を；R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を；R²は置換されていてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは-CO-, -CON(R^a)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)COO-, -N(R^a)SO₂-, -N(R^a)-, -O-, -S-, -SO-または-SO₂-(R^a, R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を；Gは結合手または2価の基を；Lは(1)結合手または(2)
- 20 i) C₁₋₆-アルキル基、
 - ii) ハロゲン-C₁₋₆-アルキル基、
 - iii) フェニル基、
 - iv) ベンジル基、
 - v) 置換基を有していてもよいアミノ基、
 - vi) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、および
 - vii) ①C₁₋₆-アルキル基、
 - ②置換基を有していてもよいフェニル基または
 - ③置換基を有していてもよい複素環基で
- それぞれ置換されていてもよいカルバモイル基またはチオカルバモイル基から選ばれた置換基1~5個を有していてもよく、-O-または-S-を介していてもよい2価の炭化水素基を；Xは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を；Yは2個の水素原子、酸素原子または硫黄原子をそれぞれ示し、……はR²とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す、]で表される化合物またはその塩を初めて合成し、この化合物がその特異な化学構造に基づいて、優れたソマトスタチン受容体機能調節作用を有し、かつ低毒性であるなどの、医薬品として優れた性質を有していることを見出し、これらに基づいて本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は
- (1) 前記化合物(I)またはその塩；
 - (2) Lが-O-を介していてもよく、C₁₋₆-アルキル基で置換されていてもよいアルキレン基である前記
 - (1) 記載の化合物；
 - (3) LがC₁₋₆-アルキレン基である前記(1)記載の化合物；
 - (4) R²が(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基または(3)(i)ベンジル、(ii)アミノまたはフェニルで置換

されていてもよい C_{1-6} アルキル、(iii) (モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル) または-チオカルバモイル、(iv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(v) C_{1-6} アルキル-スルホニル、(vi) ピペリジルカルボニルおよび(vii) ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基である前記

(1) 記載の化合物;

(5) R^2 が無置換のアミノ基である前記(1)記載の化合物;

(6) Aがそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環である前記(1)記載の化合物;

(7) Bが置換基を有していてもよいベンゼン環である前記(1)記載の化合物;

(8) Eが-CON(R^*)-である前記(1)記載の化合物;

(9) Xが酸素原子である前記(1)記載の化合物;

(10) Dが C_{1-6} アルキレン基である前記(1)記載の化合物;

(11) Gが C_{1-6} アルキレン基である前記(1)記載の化合物;

(12) Gが置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を示し、かつB環が R^2 と含窒素複素環を形成しない前記(1)記載の化合物;

(13) Eが-CON(R^*)-を、Gが置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、Yは2個の水素原子を、 R^1 はアシル基をそれぞれ示し、かつB環が R^2 と含窒素複素環を形成しない前記(1)記載の化合物;

(14) Aがそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環; B環が C_{1-6} アルコキシでそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環またはシクロヘキササン環、あるいは R^2 と結合して形成されたテトラヒドロイソキノリン環またはイソインドリン環; Zがハロゲン、ホルミル、ハロゲン- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、オキソおよびピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい C_{6-14} アリール基、 C_{3-10} シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ビリジル基、チアゾリル基、インダニル基またはインドリル基; Dが C_{1-6} アルキレン基; Gが結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、かつフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基; R^1 がア) 水素原子、イ) (1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3) C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ-カルボニル、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-スルホニルおよび C_{6-14} アリール-スルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、(4) (i) ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(ii)

ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii) ベンゾイルまたは(iv) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5) C_{3-6} シクロアルキル、(6) ヒドロキシまたはハロゲン- C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいフェニルおよび(7) チエニル、フリル、チアゾリル、インダニル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{6-14} アリール

基、 C_{7-14} アラルキル基またはウ) アシル基; R^2 が(1) 無置換のアミノ基、(2) ピペリジル基または(3) (i) ベンジル、(ii) アミノまたはフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(iii) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルまたは-チオカルバモイル、(iv) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(v) C_{1-6} アルキル-スルホニル、(vi) ピペリジルカルボニルおよび(vii) ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基; Eが-CO-、-CON

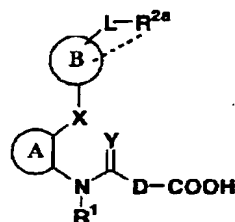
(R^*) -, -N(R^*)CO- (R^* は水素原子または C_{1-6} アルキル基) かつLが-O-を介していてもよく、かつ C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基である前記(1)記載の化合物;

(15) Zがハロゲンで置換されていてもよいフェニル基; Dが C_{1-6} アルキレン基; Gが C_{1-6} アルキレン基; R^1 がア) (1) ヒドロキシ、(2) フェニル、(3) チエニル、フリル、チアゾリル、インダニル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルおよび(4) C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-スルホニルまたは C_{6-14} アリール-スルホニルで置換されていてもよいアミノから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{7-14} アラルキル基またはイ) アシル基; R^2 が無置換のアミノ基; Eが-CON(R^*)-; Lが C_{1-6} アルキレン基かつYが2個の水素原子である前記(1)記載の化合物;

(16) 前記(1)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ;

(17) 式(IIa)

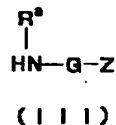
【化7】



(IIa)

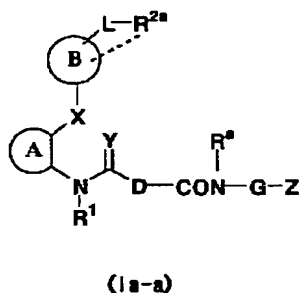
〔式中、 R^{1*} は保護されていてもよく、置換されていてもよいアミノ基、その他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物、その反応性誘導体またはその塩と式(III)

【化8】



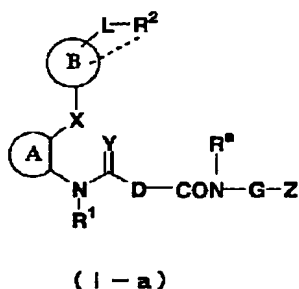
〔式中の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることにより、式(Ia-a)

【化9】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を製造し、所望により、脱保護反応に付すことを特徴とする式(I-a)

【化10】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法；

(18) 前記(1)記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする医薬組成物；

(19) ソマトスタチン受容体機能調節剤である前記

(18)記載の医薬組成物；

(20) ソマトスタチン受容体機能調節剤がソマトスタチン受容体作動薬である前記(19)記載の医薬組成物；

(21) 糖尿病、肥満、糖尿病合併症または難治性下痢の予防または治療剤である前記(18)記載の医薬組成物；等に関する。

【0005】前記式中、A環は置換基を有していてもよい芳香環を示す。該芳香環としては、4～8員の同素環

または複素環が挙げられる。好ましくは5～7員、更に好ましくは5または6員の環状基である。同素環としては芳香族炭化水素が、複素環としては1～4個の窒素原子、硫黄原子、酸素原子等を含むものが挙げられ、中でも、複素環としては、1～3個の窒素原子を含むものが好ましい。具体的には、ベンゼン環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、トリアジン環、フラン環、ピラン環、チオフェン環等が用いられる。特に、ベンゼン環、ピリジン環等が好ましい。A環の芳香環が有してい

- てもよい置換基としては、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソプロピル等)、ハロゲノ- C_{1-6} アルキル基(例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された C_{1-6} アルキル基等；例えばトリフルオロメチル等)、フェニル基、ベンジル基、 C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソプロポキシ等)、ハロゲノ- C_{1-6} アルコキシ基(例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された C_{1-6} アルコキシ基；例えば、トリフルオロメトキシ、クロロプロピルオキシ等)、フェノキシ基、 C_{1-6} アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ビフェニルメチルオキシ等)、ホルミルオキシ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、アセチルオキシ等)、 C_{1-6} アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、イソプロピルチオ等)、ハロゲノ- C_{1-6} アルキルチオ基(例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された C_{1-6} アルキルチオ基；例えば、トリフルオロメチルチオ等)、ヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオン等)、ベンゾイル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等)、フェノキシカルボニル基、アミノ基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ホルミルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオンアミノ、ブチルアミノ等)、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル等)、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基(例えば、N-メチルチオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N, N-ジメチルチオカルバモイル、N, N-ジエチルチオカルバモイル等)、スルホ基、C

1-。アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等）、ベンゾイル-C₁₋₆-アルコキシ基（例えば、ベンゾイルメチルオキシ等）、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルコキシ基（例えば、ヒドロキシエチルオキシ等）、C₁₋₆-アルコキシカルボニル-C₁₋₆-アルコキシ基（例えば、メトキシカルボニルメチルオキシ等）、C₃₋₁₄-シクロアルキル-C₁₋₆-アルコキシ基（例えば、シクロヘキシルメチルオキシ等）、イミダゾール-1-イル-C₁₋₆-アルコキシ基（例えば、イミダゾール-1-イルプロピルオキシ等）、C₁₋₁₄-アラキルオキシカルボニル-C₁₋₆-アルコキシ基（例えば、ベンジルオキシカルボニルメチルオキシ等）、ヒドロキシフェニル-C₁₋₆-アルコキシ基（例えば、〔3-（4-ヒドロキシフェニル）プロピル〕オキシ等）、C₁₋₁₄-アラキルオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、モノまたはジ-C₁₋₆-アルキルアミノ-C₁₋₆-アルコキシ（例えば、メチルアミノメトキシ、エチルアミノエトキシ、ジメチルアミノメトキシ等）、モノまたはジ-C₁₋₆-アルキルアミノカルボニルオキシ（例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ等）等が挙げられ、特に該「ハロゲン原子」等が汎用される。また、該「芳香環」は、これらの置換基から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい。

【0006】A環が6員環の場合、例えば、Xと結合している炭素原子を1位、Nと結合している炭素原子を2位とすると、A環における置換基の置換位置としては4位または5位が好ましく、置換基数としては1または2個が好ましい。とりわけ、A環としては置換基を有していてもよいベンゼン環等が好ましく、中でもハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルコキシ、ハロゲノ-C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₁₄-アラキルオキシ、ベンゾイル-C₁₋₆-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-アルコキシカルボニル-C₁₋₆-アルコキシ、C₃₋₁₄-シクロアルキル-C₁₋₆-アルコキシ、イミダゾール-1-イル-C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₁₄-アラキルオキシカルボニル-C₁₋₆-アルコキシまたはヒドロキシフェニル-C₁₋₆-アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環等がさらに好ましく、ハロゲン（好ましくは塩素等）、ヒドロキシまたはC₁₋₆-アルコキシ（好ましくはメトキシ等）で置換されているベンゼン環または無置換のベンゼン環が最も好ましい。

【0007】前記式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を示す。この環状炭化水素基は3～14員のもので挙げられ、好ましくは5～8員、更に好ましくは5または6員のものである。また、B環としては、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基が好ましく、特に、置換基を有していてもよいフェニル基が汎用される。B環で表される該「環状炭化水素基」として

は、例えば3ないし14個の炭素原子から構成される脂環式炭化水素基または6ないし14個の炭素原子から構成される芳香族炭化水素基等が挙げられる。該「脂環式炭化水素基」としては、例えばC₃₋₁₄-シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、C₃₋₁₄-シクロアルケニル基（例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等）、C₆₋₁₄-シクロアルカジエニル基（例えば、2, 4-シクロペンタジエニル、1, 3-シクロヘキサジエニル等）、インダニル基等が挙げられる。好ましくは、5～8員の脂環式炭化水素基である。該「芳香族炭化水素基」としては、例えば6ないし14個の炭素原子で構成される芳香族炭化水素基（例えば、フェニル、ナフチル、アントラニル、フェナントリル等のC₆₋₁₄-アリール）等が挙げられ、好ましくは6～10員の芳香族炭化水素基であり、特にフェニル基が好ましい。前記B環の「脂環式炭化水素基」および「芳香族炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C₁₋₆-アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソプロピル等）、ハロゲノ-C₁₋₆-アルキル基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC₁₋₆-アルキル基等；例えばトリフルオロメチル等）、フェニル基、ベンジル基、C₁₋₆-アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソプロポキシ等）、ハロゲノ-C₁₋₆-アルコキシ基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC₁₋₆-アルコキシ基；トリフルオロメトキシ、クロロプロピルオキシ等）、フェノキシ基、C₁₋₁₄-アラキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ等）、ホルミルオキシ基、C₁₋₆-アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセチルオキシ等）、C₁₋₆-アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、イソプロピルチオ等）、ハロゲノ-C₁₋₆-アルキルチオ基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC₁₋₆-アルキルチオ基；例えば、トリフルオロメチルチオ等）、ヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ホルミル基、C₁₋₆-アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル等）、ベンゾイル基、C₁₋₆-アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等）、フェノキシカルボニル基、アミノ基、モノまたはジ-C₁₋₆-アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ホルミルアミノ基、C₁₋₆-アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノ等）、カルバモイル基、チオカルバ

モイル基、モノーまたはジ- C_{1-} 。アルキル-カルバモイル基（例えば、 N -メチルカルバモイル、 N -エチルカルバモイル、 N 、 N -ジメチルカルバモイル、 N 、 N -ジエチルカルバモイル等）、モノーまたはジ- C_{1-} 。アルキル-チオカルバモイル基（例えば、 N -メチルチオカルバモイル、 N -エチルチオカルバモイル、 N 、 N -ジメチルチオカルバモイル、 N 、 N -ジエチルチオカルバモイル等）、スルホ基、 C_{1-} 。アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等）、ベンゾイル- C_{1-} 。アルコキシ基（例えば、ベンゾイルメチルオキシ等）、ヒドロキシ- C_{1-} 。アルコキシ基（例えば、ヒドロキシエチルオキシ等）、 C_{1-} 。アルコキシ-カルボニル- C_{1-} 。アルコキシ基（例えば、メトキシカルボニルメチルオキシ等）、 C_{2-14} 。シクロアルキル- C_{1-} 。アルコキシ基（例えば、シクロヘキシルメチルオキシ等）、イミダゾール-1-イル- C_{1-} 。アルコキシ基（例えば、イミダゾール-1-イルプロピルオキシ等）、 C_{7-14} 。アラルキルオキシ-カルボニル- C_{1-} 。アルコキシ基（例えば、ベンジルオキシカルボニルメチルオキシ等）、ヒドロキシフェニル- C_{1-} 。アルコキシ基（例えば、[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]オキシ等）、 C_{7-14} 。アラルキルオキシ-カルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、フェニルプロピルオキシカルボニル等）、モノまたはジ- C_{1-} 。アルキルアミノ- C_{1-} 。アルコキシ（例えば、メチルアミノメトキシ、エチルアミノエトキシ、ジメチルアミノメトキシ等）、モノまたはジ- C_{1-} 。アルキルアミノ-カルボニルオキシ（例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ等）等が挙げられる。該「脂環式炭化水素基」および「芳香族炭化水素基」は、これらの置換基から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。

【0008】とりわけB環としては、それぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環またはシクロアルカン等が好ましく、中でも C_{1-} 。アルコキシ（好ましくはメトキシ等）で置換されていてもよいベンゼン環またはシクロヘキサン環等がさらに好ましく、無置換のベンゼン環またはシクロヘキサン環が最も好ましい。また、 R^2 とB環上の原子とで環を形成していてもよく、例えばB環は、Lが結合しているB環を形成している原子に隣接した、B環を形成している原子が、 R^2 で示されるアミノ基またはアミノ基の置換基と結合することによって、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、このような含窒素複素環を形成している場合、 R^2 のアミノ基の窒素原子はB環を形成している原子と直接結合していても、スペーサーを介して結合していてもよい。このスペーサーは、 R^2 のアミノ基の置換基の一部または全部を意味する。前記のB環上の隣接した原子とLおよび R^2 が結合して形成される該「含窒素

複素環」としては、例えば、B環で示される置換基を有していてもよい環状炭化水素（例えば、ベンゼン環など）および少なくとも1つの窒素原子を有し、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を有していてもよい5または6員の単環式複素環（好ましくは単環式非芳香族複素環）が縮合して形成される2環式縮合含窒素複素環（好ましくは2環式非芳香族縮合含窒素複素環）等が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロイソキノリン（例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン）、テトラヒドロキノリン（例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン）、イソインドリン、インドリン、2, 3-ジヒドロベンゾチアゾール、2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾオキサゼピン等が用いられ、中でもテトラヒドロイソキノリンが好ましい。前記「置換基を有していてもよい含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、例えばB環における前記「脂環式炭化水素基」および「芳香族炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられる。前記「置換基を有していてもよい含窒素複素環」はこれらの置換基から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。

【0009】前記式中、Zは置換基を有していてもよい環状基を示す。Zで表される該「環状基」としては、例えば環状炭化水素基、複素環基等が挙げられる。Zとしては、例えば置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基等が好ましく、特に置換基を有していてもよいフェニル基等が好ましい。Zの環状炭化水素基としては、例えば3ないし14個の炭素原子から構成される脂環式炭化水素基または6ないし14個の炭素原子から構成される芳香族炭化水素基等が挙げられる。Zの脂環式炭化水素基としては、例えば C_{3-14} 。シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 C_{3-14} 。シクロアルケニル基（例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等）、 C_{5-14} 。シクロアルカジエニル基（例えば、2, 4-シクロペンタジエニル、1, 3-シクロヘキサジエニル等）、インダニル基等が挙げられる。好ましくは、5~8員の脂環式炭化水素基である。Zの芳香族炭化水素基としては、例えば C_{6-14} 。アリール基（例えば、フェニル、ナフチル、アントラニル、フェナントリル等）等が挙げられる。好ましくは、6~10員の芳香族炭化水素基である。Zの複素環基としては、例えば単環式複素環基、多環式縮合複素環基等が挙げられる。該「単環式複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5または6

員の単環式複素環基等が挙げられ、具体的には、例えば単環式芳香族複素環基（例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル等）、単環式非芳香族複素環基

（例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等）等が用いられる。前記「多環式縮合複素環基」としては、例えばおよび前記「単環式芳香族複素環」の2または3個が縮合して形成される2または3環式芳香族縮合複素環基、前記「単環式芳香族複素環」の1または2個とベンゼン環とが縮合して形成される2または3環式芳香族縮合複素環基（好ましくは前記「単環式芳香族複素環」の1または2個とベンゼン環とが縮合して形成される2または3環式芳香族縮合複素環基）およびこれらの部分還元体等が挙げられ、およびおよび具体的には、多環式芳香族縮合複素環基（例えば、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、ジベンゾフリル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル等）、多環式非芳香族縮合複素環（例えば、イソクロマニル、クロマニル、インドリル、イソインドリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル等）等が用いられる。

【0010】Zで表される環状基が有していてもよい置換基としては、例えばB環における環状炭化水素等が有していてもよい置換基と同様のもの等の他、オキソ基、チオキソ基等が挙げられる。Zの「環状基」は、これら

の置換基から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。Zとしては、例えばハロゲン、ホルミル、ハロゲノ-C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-アルキル-カルボニル、オキソおよびピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよいC₆₋₁₀-アリール基（好ましくはフェニル等）、C₃₋₁₀-シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インダニル基、インドリル基等が好ましく、中でもハロゲン（好ましくはフッ素等）で置換されたフェニル基等が好ましい。Zで示される環状基における置換基の置換位置としては、Zがフェニル基の場合はオルト位が好ましく、置換基数は1個が好ましい。

【0011】前記式中、Dは結合手または2価の基を示し、2価の基は、例えば置換基を有していてもよく、-O-、-S-、または-N(R*)-（R*は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。）を介していてもよい。中でも、炭素原子を介して環に結合する2価の基が好ましく、とりわけ、置換基を有していてもよい2価の炭化水素基が好ましい。Dで表される2価の基としては、例えば、置換基を有していてもよい炭素数1ないし10個の直鎖状の2価の炭化水素基等が用いられ、具体的には、例えばC₁₋₁₀-アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ペプタメチレン、オクタメチレン等）等が挙げられ、特にC₁₋₆-アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等）等が好ましい。また、これら2価の基は、その任意の位置に、例えばC₃₋₆-シクロアルキレン（例えば、1, 4-シクロヘキシレン等）、フェニレン（例えば1, 4-フェニレン、1, 2-フェニレン等）等を含んでいてもよい。Dで表される2価の基が有していてもよい置換基としては、例えばC₁₋₆-アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等）、ハロゲノ-C₁₋₆-アルキル基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC₁₋₆-アルキル基；例えばトリフルオロメチル等）、フェニル基、ベンジル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基等が挙げられる。前記「2価の基」は、これらの置換基を1ないし3個有していてもよい。とりわけDは、C₁₋₆-アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン等、好ましくはメチレン等）等が好ましい。前記式中、Gは結合手または2価の基を示す。Gで表される2価の基としては、例えばDで表される前記「2価の基」と同様のもの等が用いられる。Gは、例えば結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、フェニルで置換されていてもよいC₁₋₆-アルキレン基等が好ましく、例えばC₁₋₆-アル

キレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン等）等が好ましい。ここで、Gで示される C_{1-6} アルキレン基は C_{1-6} アルキレン基とEまたはZとの間にフェニレンを介してもよいし、 C_{1-6} アルキレン基内にフェニレンを有していてもよい。

【0012】前記式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を示す。 R^1 としては、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基が好ましい。 R^1 で表される炭化水素基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、アラルキル基、多環式縮合炭化水素基等が挙げられ、特に脂肪族炭化水素基等が好ましい。 R^1 の脂肪族炭化水素基としては、炭素数1ないし10個の脂肪族炭化水素基（例えば、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基等）等が挙げられる。該「 C_{1-10} アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、ヘプチル等が挙げられ、好ましくは、例えば C_{3-5} アルキル基（例えば、プロピル、イソプロピル、イソブチル、ネオペンチル等）等が挙げられ、特にイソブチル、ネオペンチル等が好ましい。該「 C_{2-10} アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられ、特に C_{2-6} アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-メチル-2-ブテニル等）等が好ましい。該「 C_{2-10} アルキニル基」としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられ、特に C_{2-6} アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等）等が好ましい。

【0013】 R^1 の脂環式炭化水素基としては、例えば炭素数3ないし10個の脂環式炭化水素基（例えば、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C

$_{3-10}$ シクロアルカジエニル基等）等が挙げられる。該「 C_{3-10} シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等）等が挙げられる。該「 C_{3-10} シクロアルケニル基」としては、例えば1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等が挙げられる。該「 C_{6-10} シクロアルカジエニル基」としては、例えば2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等が挙げられる。 R^1 のアリール基としては、例えば C_{6-14} アリール基（例えば、フェニル、ナフィチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等）等が挙げられる。 R^1 のアラルキル基としては、例えば C_{7-14} アラルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、2-ナフチルメチル等）等が挙げられる。 R^1 の多環式縮合炭化水素基としては、例えばインダニル基、フルオレニル基等が挙げられる。 R^1 の炭化水素基が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、イミノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい複素環基、アルキル基、ハロゲンアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、インダニル基、フルオレニル基等が挙げられる。これらの置換基は、該「炭化水素基」上に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）置換されていてもよい。 R^1 の炭化水素基の置換基であるハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、酸素、ヨウ素等が挙げられる。

【0014】前記 R^1 の炭化水素基、D、GおよびLの置換基である前記「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば(1)(i)1ないし5個の該「ハロゲン原子」または C_{1-6} アルコキシ基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル等）、 C_{6-10} アリール基（例えばフェニル基等）、 C_{7-14} アラルキル基（例えばベンジル基等）、(ii)ホルミル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、 C_{6-14} アリールカルボニル基（例えばベンゾイル基等）、(iii) C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、 C_{7-14} アラルキルオキシカルボニル基（例えば、ベンジロキシカルボニル、フェネチロキシカルボニル、フェニ

ルプロピルオキシカルボニル等)、(iv)スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、sec-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル等)、 C_{6-14} アリールスルホニル(例えば、ベンゼンスルホニル、ナフタレンスルホニル、アントラセンスルホニル等)および(v) C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニル基(例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル等)等から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基、および(2)ピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジニル基、4-フェニルピペリジニル基等の5ないし6員の置換されていてもよい環状アミノ基等が挙げられる。また、 R^1 の炭化水素基、D、GおよびLの置換基である前記「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」が有していてもよい置換基としては、例えば(i)置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(ii)置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、(iii)置換基を有していてもよい C_{7-14} アララルキル基および(iv)アシル基等が挙げられる。

【0015】前記「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基」の「 C_{1-6} アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル等が挙げられる。またこの「 C_{1-6} アルキル基」は、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基

(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等)、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等)、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等)、アミノ基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジニル基、4-フェニルピペリジニル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N、N-ジメチルカルバモイル、N、N-ジエチルカルバモイル等)、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基(例えば、N-メチルチオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N、N-ジメチルチオカルバモイル、N、N-ジエチルチオカルバモイル等)、フェノキシ基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基(例えば、N-メチルカルバモイルオキシ、N-エチルカルバモイルオキシ、N、N-ジメチル

カルバモイルオキシ、N、N-ジエチルカルバモイルオキシ等)、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイルオキシ基(例えば、N-メチルチオカルバモイルオキシ、N-エチルチオカルバモイルオキシ、N、N-ジメチルチオカルバモイルオキシ、N、N-ジエチルチオカルバモイルオキシ等)、ホルミルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等)、ホルミルオキシ基および C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ等)等から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。

【0016】前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基」の「 C_{6-14} アリール基」としては、例えばフェニル、ナフチル等が挙げられる。該「 C_{6-14} アリール基」は、例えば該「 C_{1-6} アルキル基」が有していてもよい置換基に加え、 C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等)およびハロゲン- C_{1-6} アルキル基(例えば、トリフルオロメチル等)の1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された C_{1-6} アルキル基等)等から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。前記「置換基を有していてもよい C_{7-14} アララルキル基」の「 C_{7-14} アララルキル基」としては、例えばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル等が挙げられる。該「 C_{7-14} アララルキル基」が有していてもよい置換基としては、該「 C_{6-14} アリール基」が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられ、その置換基数は1ないし5個である。また、Lの「置換基を有していてもよいフェニル基」が有していてもよい置換基としては、前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基」が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられる。

【0017】前記「アシル基」は、以下の式で示される。

$-COR^3$, $-COOR^4$, $-SO_2R^5$, $-CONR^6R^7$, $-CSNR^8R^9$, $-SOR^{10}$ または $-PO_2R^{11}$
 R^{12} [式中、 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} および R^{12} は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基である。]

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} および R^{12} で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」の例としては、「 R^1 の炭化水素基」と同様のもの等が、 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} 及び R^{12} の炭化水素基が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、イミノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、シクロアルキル基、シクロアルケニ

ル基、置換基を有していてもよい複素環基、アルキル基、ハロゲンアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、インダニル基、フルオレニル基等が挙げられる。ここで、「置換基を有していてもよいアミノ基」、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「置換基を有していてもよいカルバモイル基」、「置換基を有していてもよいチオカルバモイル基」、「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」、「置換基を有していてもよい複素環基」、「アルキル基」、「ハロゲンアルキル基」及び「置換基を有していてもよいアリール基」としては、 R^1 の炭化水素基が有していてもよい置換基としての「置換基を有していてもよいアミノ基」、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「置換基を有していてもよいカルバモイル基」、「置換基を有していてもよいチオカルバモイル基」、「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」、「置換基を有していてもよい複素環基」、「アルキル基」、「ハロゲンアルキル基」及び「置換基を有していてもよいアリール基」と同様のもの等が挙げられるが、「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、(i) C_{1-6} アルキル基、(ii) C_{6-10} アリール基、(iii) C_{7-14} アラルキル基、(iv) ホルミル基、(v) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、 t -ブチルカルボニル等)、(vi) C_{6-14} アリール-カルボニル基 (例えば、ベンゾイル、ナフタレンカルボニル、アントラセンカルボニル等)、(vii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、 sec -プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、 t -ブトキシカルボニル等)、(viii) C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル基 (例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、フェニルプロピルオキシカルボニル等)、(ix) C_{6-14} 環状炭化水素-カルボニル (例えば、ベンゼンカルボニル、フルオレンカルボニル等)、(x) 複素環-カルボニル (例えば、フランカルボニル、チオフェンカルボニル、ピリジンカルボニル、ベンゾフランカルボニル、ベンゾチオフェンカルボニル、カルバゾールカルボニル、ジベンゾフランカルボニル等)、(xi) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、 sec -プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、 t -ブチルスルホニル等)、(xii) C_{6-14} アリール-スルホニル基 (例えば、ベンゼンスルホニル、ナフタレンスルホニル、アントラセンスルホニル等)、(xiii) カルバモイル基、(xiv) チオカルバモイル基、(xv) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (例えば、 N -メチルカルバモイル、 N -エチルカルバモイル、 N 、 N -ジメチルカルバモイル、 N 、 N -ジエチルカルバモイル等)、(xvi) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基 (例えば、 N -メチルチオカルバモイル、 N -エチルチ

オカルバモイル、 N 、 N -ジメチルチオカルバモイル、 N 、 N -ジエチルチオカルバモイル等)等が挙げられ、これらは(i)~(xvi)はさらに、例えばハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等)、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等)、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、 sec -プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等)、アミノ基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、4-ベンジルオキシカルボニルピペリジル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等)、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル基 (例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル等)、フェノキシ基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基 (例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイルオキシ基 (例えば、メチルチオカルバモイルオキシ、エチルチオカルバモイルオキシ、ジメチルチオカルバモイルオキシ、ジエチルチオカルバモイルオキシ等)、ホルミルアミノ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等)、ホルミルオキシ基および C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基 (例えば、アセトキシ等)等から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} で表される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」の例としては、「Zの複素環基」と同様のもの等が、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} の複素環基が有していてもよい置換基は、Zで表される環状基が有していてもよい置換基と同様のものおよびピロリジニル基等が挙げられる。

【0018】具体的には、例えばホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、 t -ブチルカルボニル等)、 C_{6-14} アリール-カルボニル基 (例えば、ベンゾイル、ナフタレンカルボニル、アントラセンカルボニル等)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、

エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、 C_{1-14} アラルキルオキシカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、フェニルプロピルオキシカルボニル等)、 C_{6-14} 環状炭化水素カルボニル(例えば、ベンゼンカルボニル、フルオレンカルボニル等)、複素環カルボニル(例えば、フランカルボニル、チオフエンカルボニル、ピリジンカルボニル、ベンゾフランカルボニル、ベンゾチオフエンカルボニル、カルバゾールカルボニル、ジベンゾフランカルボニル等)、 C_{1-14} アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、sec-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル等)、 C_{6-14} アリールスルホニル基(例えば、ベンゼンスルホニル、ナフタレンスルホニル、アントラセンスルホニル等)、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-14} アルキルカルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル等)、モノーまたはジ- C_{1-14} アルキルチオカルバモイル基(例えば、N-メチルチオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N,N-ジメチルチオカルバモイル、N,N-ジエチルチオカルバモイル等)等が挙げられ、これらはさらに、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ヒドロキシ基、 C_{1-14} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等)、ホルミル基、 C_{1-14} アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等)、カルボキシ基、 C_{1-14} アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等)、アミノ基、モノーまたはジ- C_{1-14} アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、4-ベンジルオキシカルボニルピペリジル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-14} アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等)、モノーまたはジ- C_{1-14} アルキルチオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル等)、フェノキシ基、モノーまたはジ- C_{1-14} アルキルカルバモイルオキシ基(例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、モノーまたはジ- C_{1-14} アルキルチオカルバモ

イルオキシ基(例えば、メチルチオカルバモイルオキシ、エチルチオカルバモイルオキシ、ジメチルチオカルバモイルオキシ、ジエチルチオカルバモイルオキシ等)、ホルミルアミノ基、 C_{1-14} アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等)、ホルミルオキシ基および C_{1-14} アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ等)等から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。

10 【0019】前記「アシル基」としては、それぞれ置換基を有していてもよい

(1)ベンゼン環、フラン環、チオフエン環、およびピリジン環などの5~6員芳香族環または

(2)ベンゼン環、フラン環、チオフエン環、およびピリジン環などの5~6員芳香族環を1~2個含有する2環性または3環性の縮合環(例、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、キノリン、カルバゾール、ジベンゾフラン、フルオレンなど)が、直結、または直鎖状もしくは分枝状の C_{1-14} アルキレンを介してカルボニルに結合して形成する基などが好ましい。

20 R^1 の「炭化水素基」の置換基である前記「エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては、例えば式-COOR^{*}(式中、R^{*}は、水素原子、 C_{1-14} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、ベンジル基等を示す。)

30 で表わされる基等が挙げられる。 R^1 の「炭化水素基」、D、GおよびLの置換基である前記「置換基を有していてもよいカルバモイル基」が有していてもよい置換基としては、例えば C_{1-14} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、ベンジル基、置換基を有していてもよいフェニル基(例、 R^1 の「炭化水素基」の置換基である「置換基を有していてもよいアリール基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を有していてもよいフェニル基など)、置換基を有していてもよい複素環基(例、 R^1 の「炭化水素基」の置換基である「置換基を有していてもよい複素環基」と同様なもの等)等が挙げられる。 R^1 の「炭化水素基」、D、GおよびLの置換基である前記「置換基を有していてもよいチオカルバモイル基」が有していてもよい置換基としては、前記「置換基を有していてもよいカルバモイル基」と同様のものが挙げられる。 R^1 の炭化水素基の置換基である「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基等が挙げられる。 R^1 の炭化水素基の置換基である「シクロアルケニル基」としては、例えば1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等の C_{3-6} シクロアルケニル基等が挙

げられる。

【0020】 R^1 の炭化水素基およびLの置換基である前記「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5または6員の単環式複素環基（例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チア10ジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等）、ならびに前記「5または6員の単環式複素環」が縮合することによって形成される2または3環式縮合複素環基あるいは前記「5または6員の単環式複素環」とベンゼン環とが縮合することによって形成される2または3環式縮合複素環基（好ましくは、ベンゼン環を含む2または3環式縮合複素環基）

（例えば、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、ジベンゾフリル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリアジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル、イソクロマニル、クロマニル、インドリニル、イソインドリニル等）等が挙げられる。この「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えばA環における「芳香環」が有していてもよい置換基と同様のもの等の他、オキシ基およびピロリジニル基等が挙げられる。またこの「複素環基」は、これらの置換基から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。

【0021】 R^1 の炭化水素基の置換基である「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イ

ソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル等の C_{1-6} アルキル基等が挙げられる。 R^1 の炭化水素基の置換基である「ハロゲンアルキル基」としては、1ないし5個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換された C_{1-6} アルキル基（例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル等）等が挙げられる。 R^1 の炭化水素基の置換基である前記「置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」としては、例えばフェニル、ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の C_{6-14} アリール基等が挙げられる。また該「アリール基」は、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル等）、ハロゲン- C_{1-6} アルキル基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された C_{1-6} アルキル基；例えばトリフルオロメチル等）、 C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、t-ブトキシ等）、 C_{7-14} アラールキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ等）、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、カルボキシ基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、ニトロ基およびシアノ基から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。 R^1 で表される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記 R^1 で示される「炭化水素基」上の置換基として例示された「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のもの等が用いられる。

【0022】 R^1 のアシル基としては、前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」上の置換基として例示された「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」が有していてもよいアシル基と同様のもの等が挙げられる。 R^1 としては、例えばア) 水素原子、イ) (1) ハロゲン、(2) ニトロ、(3) C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ-カルボニル、 C_{7-14} アラールキルオキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルキル-スルホニルおよび C_{6-14} アリール-スルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、(4) (i) ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル、カルボキシまたは C_{1-6} アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(ii) ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii) ベンゾイルまたは(iv) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ

ーカルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5) C_{1-6} シクロアルキル、(6)ヒドロキシまたはハロゲンー C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいフェニルおよび(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インダニル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-14} アラルキル基またはウ)アシル基等が好ましく、中でもア) (1)ヒドロキシ、(2)フェニル、(3)チエニル、フリル、チアゾリル、インダニル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルおよび(4) C_{1-6} アルキルーカルボニル、 C_{6-14} アリールーカルボニル、 C_{1-6} アルキルースルホニルまたは C_{6-14} アリールースルホニルで置換されていてもよいアミノから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{7-14} アラルキル基またはイ)アシル基等が好ましい。 R^1 で示されるアラルキル基における置換基の置換位置としてはパラ位が好ましい。

【0023】前記式中、 R^2 は置換されていてもよいアミノ基を示す。該「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば(i)無置換のアミノ基、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基およびアシル基から選ばれる1または2個の置換基を有するアミノ基、および(iii)置換基を有していてもよい含窒素複素環基等が挙げられる。 R^2 の置換基である「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、 R^1 で表される該「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。 R^2 の置換基である「置換基を有していてもよい複素環基」としては、 R^1 で表される該「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のもの等が用いられる。 R^2 の置換基であるアシル基は、前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」上の置換基として例示された「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」が有していてもよいアシル基と同様のもの等が挙げられる。 R^2 の「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」としては、例えば結合手を有する窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環基(例えば、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1-ピロリル、1-ピロリジニル、1-ピペラジニル、1-ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル等)あるいはこの5ないし7員の含窒素複素環基にベンゼン、ピリジン等が縮合した環(例えば、1-ベンズイミダゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1-インドリル等)等が挙げられる。 R^2 の「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えばB環における該「環状炭化水素」が有していてもよい置換基と同様のもの等が用いられ、

好ましくはハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソプロピル等)、 C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソプロポキシ等)であり、置換基の数としては1ないし5個である。 R^2 としては、例えば(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基または(3)(i)ベンジル、(ii)アミノまたはフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(iii)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル、(iv)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルーチオカルバモイル、(v) C_{1-6} アルコキシーカルボニル、(vi) C_{1-6} アルキルースルホニル、(vii)ピペリジルカルボニルおよび(viii)ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルーカルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基等が好ましく、中でも無置換のアミノ基が好ましい。

【0024】前記式中、Eとしては- CO -, - $CON(R^*)$ -, - COO -, - $N(R^*)CON(R^*)$ -, - $N(R^*)COO$ -, - $N(R^*)SO_2$ -, - $N(R^*)$ -, - O -, - S -, - SO -または- SO_2 -(R^* , R^* は独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を示す。

好ましくは- $CON(R^*)$ -, - $N(R^*)CON(R^*)$ -が用いられ、 R^* , R^* は水素原子が好ましい。中でも- $CONH$ -が汎用される。 R^* または R^* の「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、例えば R^1 で表される前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。前記式中、Lは(1)結合手または(2)

- i) C_{1-6} アルキル基、
- ii) ハロゲン- C_{1-6} アルキル基、
- iii) フェニル基、
- iv) ベンジル基、
- v) 置換基を有していてもよいアミノ基、
- vi) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、および
- vii) ① C_{1-6} アルキル基、

②置換基を有していてもよいフェニル基または

③置換基を有していてもよい複素環基で

それぞれ置換されていてもよいカルバモイル基またはチオカルバモイル基から選ばれた置換基1~5個を有していてもよく、- O -または- S -を介していてもよい2価の炭化水素基を示す。Lは、例えば前記i)~vii)で示される置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基が好ましい。Lの「2価の炭化水素基」としては、例えばDで表される前記「2価の基」で例示された2価の炭化水素基と同様のもの等が用いられる。前記「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基」の「 C_{1-6} アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン等)等が挙げられる。またこの「 C_{1-6} アルキレン基」は、置換基として例えば1ないし5個の C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等)等を有していてもよい。

Lとしては例えば-O-を介していてもよい、C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基等が好ましく、中でもC₁₋₆アルキレン基（好ましくはメチレン等）等が好ましい。前記式中、Xは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、置換基を有していてもよい窒素原子または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を示す。好ましくは酸素原子または置換基を有していてもよい窒素原子である。窒素原子が有していてもよい置換基としては、A環が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられる。Xの「2価の炭化水素基」としては、例えばDで表される前記「2価の基」で例示された2価の炭化水素基と同様のもの等が用いられる。また、前記2価の炭化水素基が有していてもよい置換基としては、R¹が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられる。前記式中、Yは2個の水素原子、あるいは酸素原子または硫黄原子を示す、好ましくは2個の水素原子または酸素原子である、Yが2個の水素原子のとき、R¹はアシル基が汎用され、Yが酸素原子の時はR¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基が汎用される。

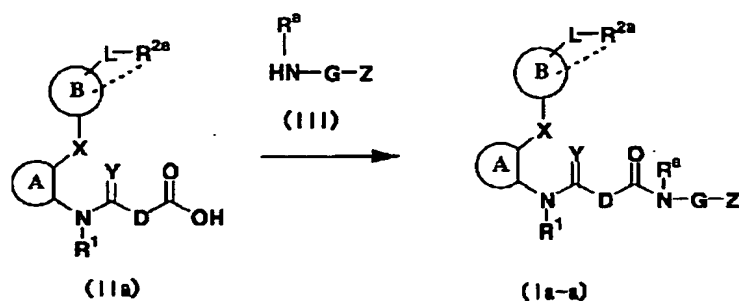
【0025】式(I)で表わされる化合物としては、A環が置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環；B環がC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環またはシクロヘキサン環、あるいはR²と結合してテトラヒドロイソキノリン環またはイソインドリン環を形成したもの；Zがハロゲン、ホルミル、ハロゲン-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル-カルボニル、オキシおよびピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インダニル基、またはインドリル基；DがC₁₋₆アルキレン基；Gが結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、かつフェニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基；R¹がア) 水素原子、イ) (1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ-カルボニル、C₇₋₁₄アラルキルオキシ-カルボニル、C₁₋₆アルキル-スルホニルおよびC₆₋₁₄アリール-スルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、(4)(i)ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、カルボキシまたはC₁₋₆アルコキシ-カルボニルで置換

されていてもよいC₁₋₆アルキル、(ii)ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイルまたは(iv)モノ-またはジ-C₁₋₆アルキルアミノ-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5)C₃₋₆シクロアルキル、(6)ヒドロキシまたはハロゲン-C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいフェニルおよび(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インダニル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₄アラルキル基またはウ) アシル基；R²が(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基または(3)(i)ベンジル、(ii)アミノまたはフェニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、(iii)モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルまたはモノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-チオカルボニル、(iv)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、(v)C₁₋₆アルキル-スルホニル、(vi)ピペリジルカルボニルおよび(vii)ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基；Eが-CO-、-CON(R⁰)-、-N(R⁰)CO-、(R⁰は水素原子またはC₁₋₆アルキル基)、Lが-O-を介していてもよく、かつC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基の場合が好ましい。さらに好ましくは、Zがハロゲンで置換されていてもよいフェニル基；DがC₁₋₆アルキレン基；GがC₁₋₆アルキレン基；R¹がア) (1)ヒドロキシ、(2)フェニル、(3)チエニル、フリル、チアゾリル、インダニル、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルピペリジルおよび(4)C₁₋₆アルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₁₋₆アルキル-スルホニルまたはC₆₋₁₄アリール-スルホニルで置換されていてもよいアミノから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基またはC₇₋₁₄アラルキル基またはイ) アシル基；R²が無置換のアミノ基；Eが-CO(R⁰)-；LがC₁₋₆アルキレン基かつYが2個の水素原子の場合である。

【0026】式(I)で表される化合物のうち、式(Ia-a)で表される化合物またはその塩は、例えば以下のスキーム1で例示するように、式(IIa)で表される化合物、その反応性誘導体またはこれらの塩を製造中間体とし、これらに式(III)で表される化合物またはその塩を反応させる方法等で製造することができる。

【化11】

スキーム 1



〔スキーム 1 中、R² は前記 R² において保護基（例えば、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、トリチル等）を有していてもよい基、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

式 (IIa-a) で表される化合物またはその塩は、式 (IIa) で表される化合物またはその塩と、式 (III) で表される化合物またはその塩とを溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。また、式 (IIa) で表される化合物の反応性誘導体

としては、例えば酸無水物、酸ハライド（酸クロリド、酸ブロミド）、イミダゾリドあるいは混合酸無水物

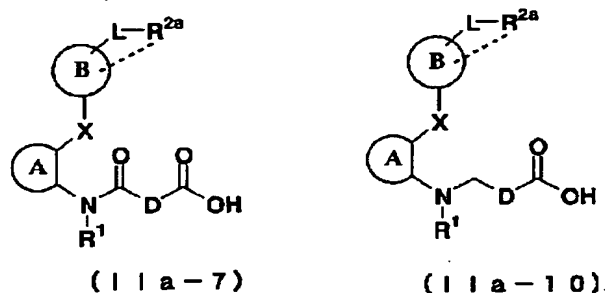
（例、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物など）などが挙げられるが、その具体例としては、例えば、式 (IIa) で表される化合物の COOH が COQ [式中、Q は脱離基：ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどを示す。〕となっている化合物などが挙げられる。スキーム 1 の反応

において用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、ジメチルホルム

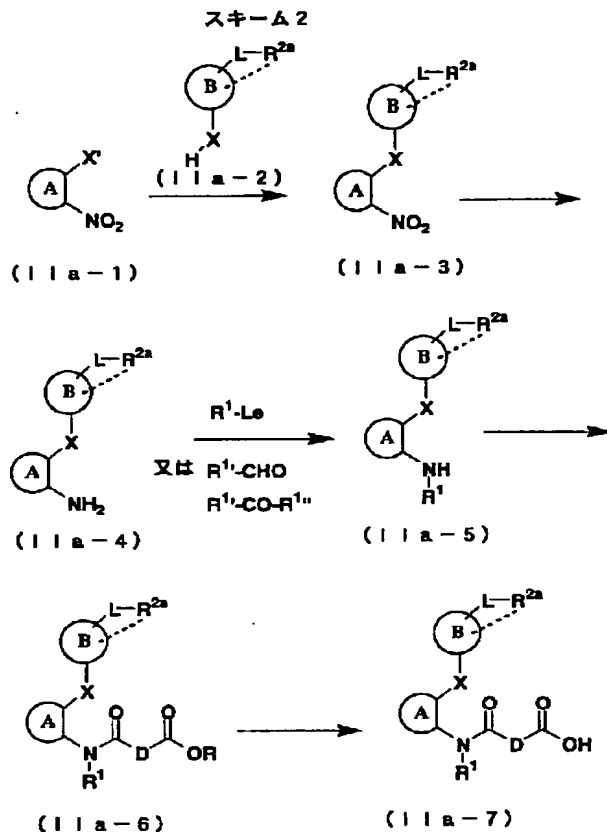
アミド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。用いる縮合剤としては、例えばペプチド合成に用いられる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノりん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が用いられる。このとき、式 (IIa) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、式 (III) で表される化合物またはその塩は、0.5 ないし 2 モル当量、好ましくは 1 ないし 1.2 モル当量用いられ、縮合剤は 0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いられる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 20 ないし 50℃であり、反応時間は、0.5 ないし 24 時間、好ましくは 1 ないし 5 時間である。

【0027】式 (IIa) で表される化合物のうち、Y が酸素原子である化合物またはその塩 (IIa-7) はスキーム 2 で示す方法等で製造することができる。また Y が 2 個の水素原子である化合物またはその塩 (IIa-10) はスキーム 3 で示す方法等で製造することができる。

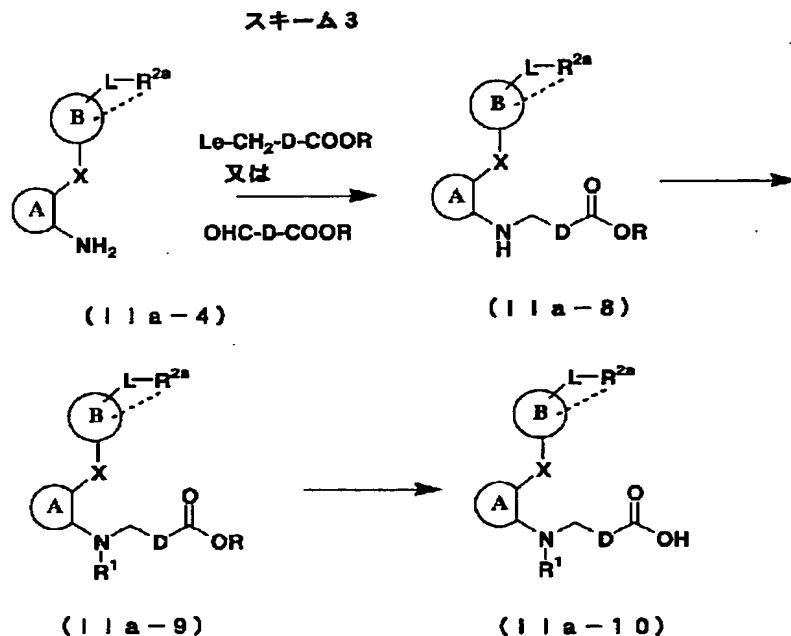
【化 12】



【化 13】



【化 14】



〔スキーム 2、スキーム 3 中、X' はハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、Le は脱離基(例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ等)、R' または R'' はそれぞれ R' で表される置換基を有していてもよい炭化水素基か

らメチレン鎖を除いた基、R はそれぞれハロゲン原子または C₁₋₆ アルコキシで置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル、C₇₋₁₄ アラルキル、フェニル基等を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

50 【0028】前記スキーム 2 における式 (IIa-1) で

表される化合物またはその塩から式 (IIa-3) で表される化合物またはその塩への反応において、式 (IIa-1) で表される化合物またはその塩と式 (IIa-2) で表される化合物を反応させることにより製造することができる。この反応は、例えば無溶媒で、またはエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒 (酢酸エチル、酢酸メチル等) 等の溶媒中、必要により塩基 (例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等) の存在下に行うことができる。式 (IIa-1) で表される化合物またはその塩 1 モルに対して、式 (IIa-2) で表される化合物は 0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは 0.8 ないし 2 モル当量用いられる。このときの反応温度は、0 ないし 200℃、好ましくは 80 ないし 150℃である。用いられる塩基は式 (IIa-2) で表される化合物 1 モルに対し、0.5 ないし 5 モル等量、好ましくは 1 ないし 1.5 モル等量である。反応時間は 0.5 ないし 48 時間である。好ましくは 0.5 ないし 24 時間である。前記スキーム 2 における式 (IIa-3) で表される化合物またはその塩から式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩への反応は、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等)、アセトン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、水素およびパラジウム系触媒 (例えば、金属パラジウム、炭素担持パラジウム等)、レーネーニッケル、白金等の金属触媒を用いる接触還元、または塩化鉄、塩化錫等の金属または金属塩を用いる還元反応により製造することができる。水素圧は 1 ないし 100 気圧、好ましくは 1 ないし 10 気圧、反応温度は 0 ないし 200℃、好ましくは 10 ないし 50℃である。反応時間は 0.5 ないし 100 時間である。好ましくは 0.5 ないし 24 時間である。

【0029】前記スキーム 2 における式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩から式 (IIa-5) で表される化合物またはその塩への反応は、式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩とハロゲン化炭化水素、スルホン酸エステル等との間の窒素-炭素結合反応、もしくはアルデヒドまたはケトンとの間の還元的アルキル化反応により製造することができる。窒素-炭素結合反応は、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロ

ロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒

(酢酸エチル、酢酸メチル等) 等の溶媒またはこれらの混合溶媒中、必要により相間移動触媒 (例えば、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム等の四級アンモニウム塩類および 18-Crown-6 等のクラウンエーテル類等) あるいは塩基 (例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)、場合によっては相間移動触媒および塩基の存在下に行うことができる。式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩 1 モルに対して、式 R^1-Le で表される化合物は 0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは 0.8 ないし 2 モル当量用いられる。このときの反応温度は、0℃ないし 200℃、好ましくは 20 ないし 80℃である。用いられる塩基は式 (IIa-4) で表される化合物 1 モルに対し、0.5 ないし 5 モル等量、好ましくは 1 ないし 1.5 モル等量である。反応時間は 0.5 ないし 24 時間である。

【0030】還元的アルキル化反応は、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等) 等の溶媒中またはこれらの混合溶媒中、式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩と式 $(R^{1'}-CHO)$ または $(R^{1'}-CO-R^{1''})$ で表される化合物またはその塩との間で、例えば接触還元や、金属水素錯化合物 (例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等) の存在下反応することにより製造することができる。このとき、式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、式 $(R^{1'}-CHO)$ または $(R^{1'}-CO-R^{1''})$ で表される化合物またはその塩は、1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量、還元剤は 0.3 ないし 5 モル当量、好ましくは 0.5 ないし 1.5 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 10 ないし 70℃であり、反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 15 時間である。前記スキーム 2 における式 (IIa-5) で表される化合物またはその塩から式 (IIa-6) で表される化合物またはその塩への反応は、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒 (例えば、

ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒(酢酸エチル、酢酸メチル等)、アセトニトリル、水等の溶媒中、ジカルボン酸モノエステルの酸クロリド

(例えば、エチルマロニルクロリド、エチルスクシニルクロリド、エチルグルタリルクロリド等)を反応させることにより製造することができる。式(IIa-5)で示される化合物1モルに対し、ジカルボン酸モノエステルの酸クロリド1ないし10モル等量、好ましくは1ないし2モル等量、反応温度は-20ないし100℃、好ましくは0ないし50℃であり、反応時間は0.5ないし24時間、好ましくは1ないし3時間である。

【0031】前記スキーム3における式(IIa-4)で表される化合物またはその塩から式(IIa-8)で表される化合物またはその塩への反応は、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩とハロゲン化炭化水素、スルホン酸エステル等との間の窒素-炭素結合反応、もしくはアルデヒドとの間の還元的アルキル化反応により製造することができる。窒素-炭素結合反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒(酢酸エチル、酢酸メチル等)等の溶媒またはこれらの混合溶媒中、必要により相間移動触媒あるいは塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)、場合によっては相間移動触媒(例えば、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム等の四級アンモニウム塩類および18-Crown-6等のクラウンエーテル類)および塩基の存在下に行うことができる。式(IIa-4)で表される化合物またはその塩1モルに対して、式($\text{Le-CH}_2\text{-D-COOR}$)で表される化合物は0.5ないし5モル当量、好ましくは0.8ないし2モル当量用いられる。このときの反応温度は、0ないし200℃、好ましくは20ないし80℃である。用いられる塩基は式(IIa-4)で表される化合物1モルに対し、0.5ないし5モル等量、好ましくは1ないし1.5モル等量である。反応時間は0.5ないし48時間である。好ましくは0.5ないし24時間である。

【0032】還元的アルキル化反応では、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)等の溶媒中またはこれらの混合溶媒

中、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩と式(OHC-D-COOR)で表される化合物またはその塩との間で、例えば接触還元や、水素化ホウ素ナトリウムあるいはシアノ水素化ホウ素ナトリウムの存在下、反応することによっても製造することができる。このとき、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩1モルに対し、式(OHC-D-COOR)で表される化合物またはその塩は、1ないし10モル当量、好ましくは1ないし2モル当量、還元剤は0.3ないし5モル当量、好ましくは0.5ないし1.5モル当量用いる。このときの反応温度は、0ないし100℃、好ましくは10ないし70℃であり、反応時間は、1ないし24時間、好ましくは3ないし15時間である。前記スキーム2における式(IIa-8)で表される化合物またはその塩から式(IIa-9)で表される化合物またはその塩への反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒(酢酸エチル、酢酸メチル等)、アセトニトリル、水等の溶媒中、アシルクロリド(例えば、カルボン酸クロリド、スルホン酸クロリド等)、イソシアン酸エステルあるいはカルボン酸等を反応させることにより製造することができる。式(IIa-8)で示される化合物1モルに対し、アシルクロリドまたはイソシアン酸エステル1ないし10モル等量、好ましくは1ないし2モル等量、反応温度は-20ないし100℃、好ましくは0ないし50℃であり、反応時間は0.5ないし24時間、好ましくは1ないし3時間である。必要により塩基存在下に反応を行ってもよい。前記スキーム2における式(IIa-7)で表される化合物またはその塩、および前記スキーム3における式(IIa-10)で表される化合物またはその塩の製造法は、式(IIa-6)で表される化合物またはその塩、および(IIa-9)で表される化合物またはその塩を酸あるいは塩基でそれぞれ処理することにより製造することができる。すなわち、これらの化合物は、式(IIa-6)または(IIa-9)で表される化合物またはその塩を、例えば鉱酸(例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、硫酸等)またはアルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等)等の水溶液中、0ないし150℃、好ましくは20ないし50℃の条件下で製造することができる。このときの酸および塩基の強さとしては、1ないし10規定前後がよく、好ましくは4ないし10規定である。このときの反応時間は、1ないし24時間、好ましくは2ないし10時間である。

【0033】前記スキーム3における式(IIa-9)で表される化合物またはその塩は、次のスキーム4で例示す

10

20

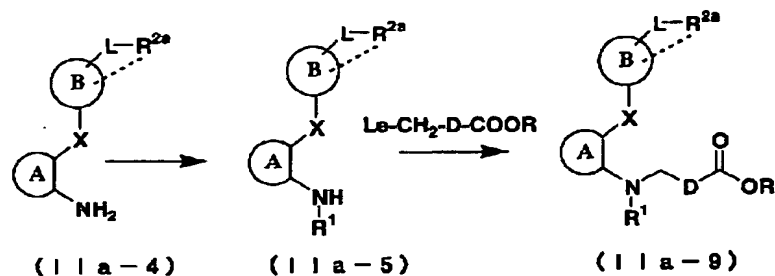
30

40

50

るように、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩から式(IIa-5)で表される化合物またはその塩を製造して、次に式(IIa-5)で表される化合物またはその塩から式(IIa-9)で表される化合物またはその塩を製造することもできる。式(IIa-4)で表される化合物またはその塩を式(IIa-5)で表される化合物またはその塩への反応は、前記スキーム3における式(IIa-8)で表される化合物またはその塩を式(IIa-9)で表され

スキーム4



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

式(I)で表される化合物またはその塩のうち、式(Ia-b)、(Ia-c)、(Ia-d)、(Ia-e)で表

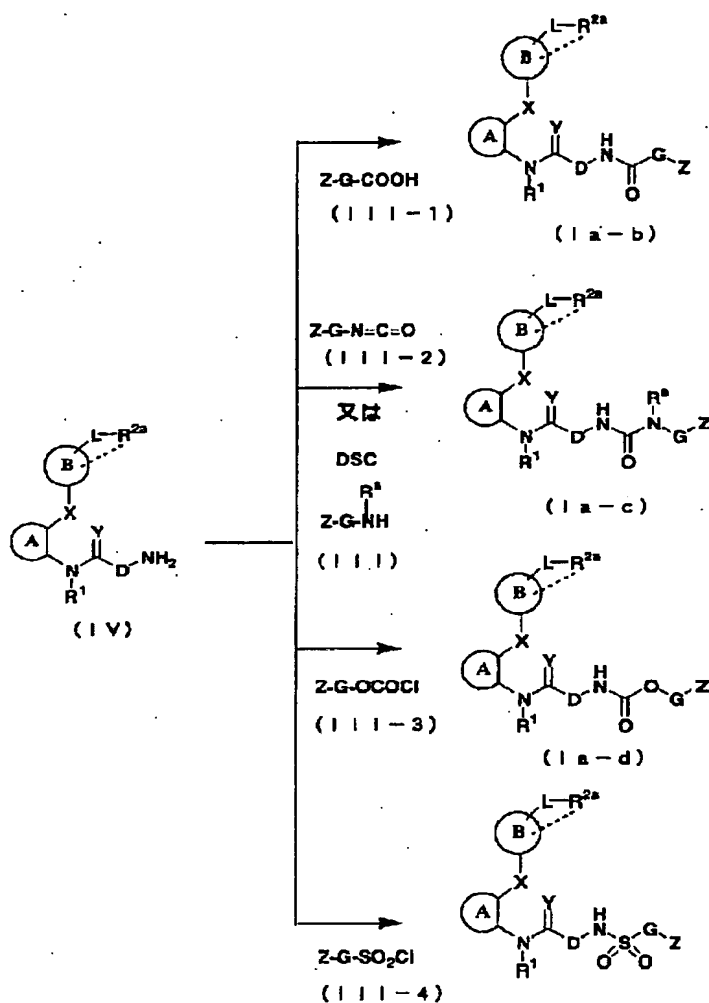
る化合物またはその塩への反応の場合と同様の条件で行うことができる。また、式(IIa-5)で表される化合物またはその塩と式(Le-CH₂-D-COOR)との反応は、前記スキーム3における式(IIa-4)で表される化合物またはその塩と式(Le-CH₂-D-COOR)との反応の場合と同様の条件で行うことができる。

【化15】

20 される化合物またはその塩は次のスキーム5に例示した方法等で製造することができる。

【化16】

スキーム 5



[スキーム 5 中の記号は前記と同意義を示す。]

【0034】前記スキーム 5 における式 (Ia-b) で表される化合物またはその塩は、式 (IV) で表される化合物またはその塩と式 (III-1) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は、前記スキーム 1 に例示した、式 (Ia-a) で表される化合物またはその塩の製造のときの式 (IIa) で表される化合物またはその塩と式 (III) で表される化合物またはその塩との縮合反応と同様の条件等を用いる。

前記スキーム 5 における式 (Ia-c) で表される化合物またはその塩は、式 (IV) で表される化合物またはその塩と式 (III) で表される化合物またはその塩と DSC (炭酸 N, N'-ジスクシンイミジル) 等の試薬あるいは式 (III-2) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応において、用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジ

オキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、必要により塩基 (例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等) が用いられる。この反応は、式 (IV) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、式 (III) で表される化合物と炭酸 N, N'-ジスクシンイミジル等の試薬、あるいは式 (III-2) で表される化合物またはその塩を、1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 20 ないし 50℃であり、反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 10 時間である。前記スキーム 5 における式 (Ia-d) で表される化合物またはその塩は、式 (IV) で表される化合物またはその塩と式 (III-3) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応において、用いられる溶媒としては、例えばエ

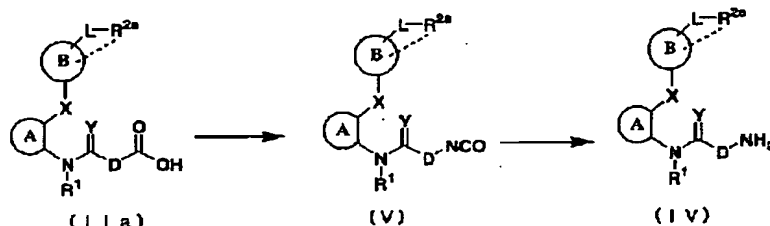
ーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、必要により塩基（例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等）が用いられる。この反応は、式 (IV) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、式 (III-3) で表される化合物またはその塩を、1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 20 ないし 50℃であり、反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 10 時間である。前記スキーム 5 における式 (Ia-e) で表される化合物またはその塩は、式 (IV) で表される化合物またはその塩と式 (III-4) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）、アセトン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、必要により塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム、

炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミン等）の存在下に行うことができる。この反応は、式 (I V) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、式 (I II-4) で表される化合物またはその塩を、1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 20 ないし 50℃であり、反応時間は、1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 10 時間である。

【0035】前記スキーム 5 における式 (IV) で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム 6 の方法によって製造できる。式 (IIa) で表される化合物またはその塩と、溶媒中、塩基の存在下で、ジフェニルホスホリルアジド等と反応させた後、得られたアシルアジド生成物を溶媒中クルチウス (Curtius) 転移反応によりイソシアン酸誘導体 (V) を製造中間体とし、これを酸で処理することにより製造することができる。また式 (IV) で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム 7 に示すようにイソシアン酸誘導体 (V) をカルバメート誘導体 (VI) にした後、式 (IV) で表される化合物またはその塩を製造することもできる。

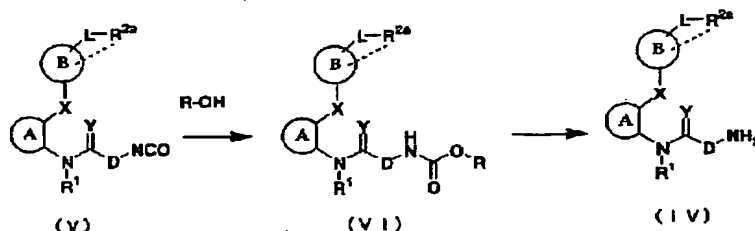
【化 17】

スキーム 6



【化 18】

スキーム 7



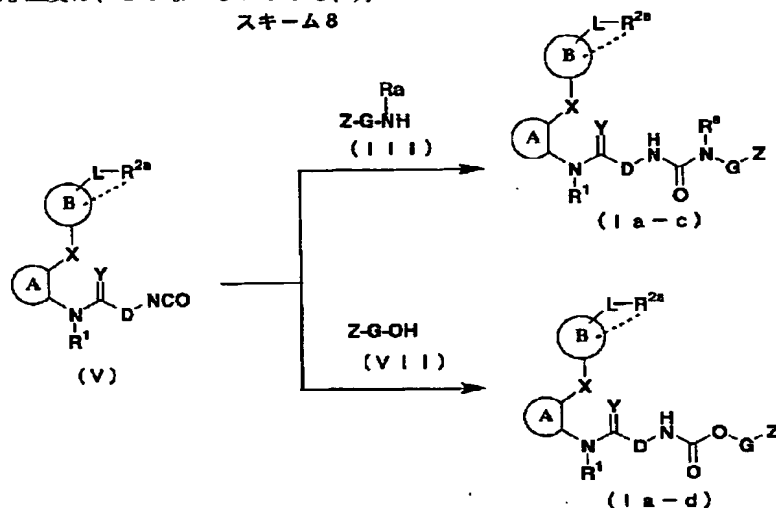
〔スキーム 6、スキーム 7 中の記号は前記と同意義を示す。〕

式 (I I a) で表される化合物またはその塩とジフェニルホスホリルアジドとの反応において用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、ジメチルホルムアミド等が挙げられ

る。このとき用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。この反応は、式 (IIa) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、ジフェニルホスホリルアジドを 1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1.5 ないし 3 モル当量用いる。このときの反応温度は、-20 ないし 50℃、好ましくは 0 ないし 20℃であり、反応時間は、0.5

ないし 5 時間、好ましくは 1 ないし 2 時間である。以上の反応により得られた生成物をクルチウス転移反応する場合、用いる溶媒としては、例えば炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は 50 ないし 200℃、好ましくは 80 ないし 150℃であり、反応時間は 0.5 ないし 12 時間、好ましくは 1 ないし 3 時間である。以上の反応により得られた生成物を酸で処理する場合、用いる溶媒としては、例えば水、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、用いる酸としては、例えば硫酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸等の鉱酸が挙げられる。このときの反応温度は、20 ないし 200℃、好

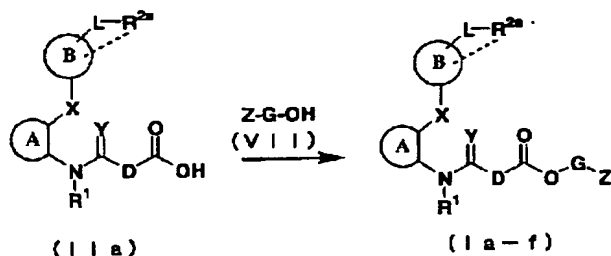
スキーム 8



〔スキーム 8 中の記号は前記と同意義を示す。〕

式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、式 (Ia-f) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 9 に例示する方法により、式 (IIa) で表される化合

スキーム 9



〔スキーム 9 中の記号は前記と同意義を示す。〕

式 (Ia-f) で表される化合物またはその塩は、例えば式 (IIa) で表される化合物またはその塩と式 (VII) で表される化合物またはその塩とを溶媒中、必要により塩基の存在下、縮合剤を用いることによって製造するこ

ましくは 50 ないし 100℃であり、反応時間は 0.5 ないし 5 時間、好ましくは 1 ないし 2 時間である。

【0036】前記スキーム 5 における式 (Ia-c) あるいは式 (Ia-d) で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム 8 に例示するように、スキーム 6 における式 (V) で表されるイソシアン酸誘導体 (V) と式 (III) あるいは式 (VII) で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。この場合の式 (V) で表されるイソシアン酸誘導体 (V) と式 (III) あるいは式 (VII) で表される化合物との反応は、前記スキーム 5 における式 (IV) で表される化合物またはその塩と式 (III-2) で表される化合物との反応の場合と同条件で行うことができる。

【化 19】

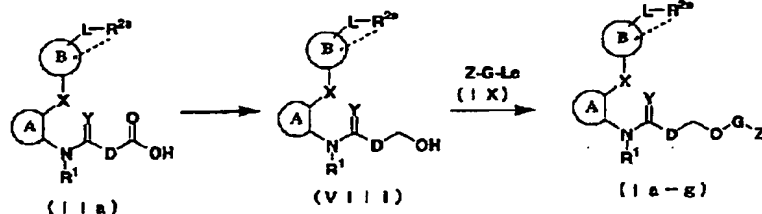
物またはその塩と式 (VII) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

【化 20】

とができる。用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げ

られる。用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。用いられる縮合剤としては、例えばペプチド合成に用いられる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノりん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が挙げられる。この反応は、式(IIa)で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、式(VII)で表される化合物またはその塩を、0.5ないし2モル当量、好ましくは1ないし1.2モル当量用い、縮合剤を、0.5ないし5モル当量、好ましくは1ないし2モ

スキーム 10



[スキーム 10 中の記号は前記と同意義を示す。]
式(VIII)で表される化合物またはその塩は、式(IIa)で表される化合物またはその塩を、クロロ炭酸エチル等との反応により混合酸無水物とし、例えばプロトン性溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、もしくは非プロトン性溶媒(例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)の溶媒中、例えば金属水素錯化合物(例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等)で処理することにより製造することができる。この金属水素錯化合物は、式(IIa)で表される化合物またはその塩 1 モルに対して、0.3ないし5モル当量、好ましくは0.5ないし2モル当量用いられる。このときの反応温度は、-20ないし100℃、好ましくは0ないし20℃であり、反応時間は、0.5ないし10時間、好ましくは1ないし3時間である。式(VIII)で表される化合物またはその塩と式(IX)で表される化合物またはその塩との反応において、用いられる溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒(例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド

ル当量用いる。このときの反応温度は、0ないし100℃、好ましくは20ないし50℃であり、反応時間は、0.5ないし24時間、好ましくは1ないし5時間である。

【0037】式(I)で表される化合物またはその塩のうち、式(Ia-g)で表される化合物またはその塩は、次のスキーム10で示した方法により、式(VIII)で表される化合物またはその塩と式(IX)で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

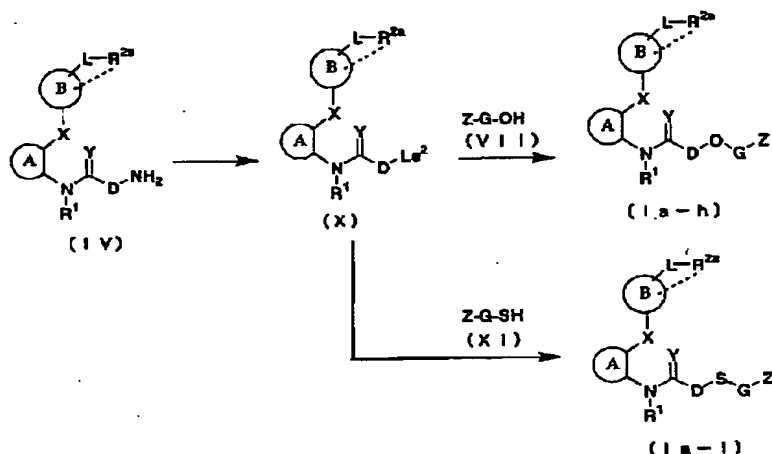
【化21】

等)等であり、必要に応じて、例えば無機塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、有機塩基(例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等)、水素化ナトリウム、フッ化セシウム等を用いてもよい。この反応は、式(VIII)で表される化合物またはその塩 1 モルに対して、式(IX)で表される化合物またはその塩を、0.5ないし5モル当量、好ましくは1ないし2モル当量用いる。このときの反応温度は、0ないし200℃、好ましくは20ないし100℃であり、反応時間は、10分ないし5時間、好ましくは30分ないし2時間である。

【0038】式(I)で表される化合物またはその塩のうち、式(Ia-h)あるいは式(Ia-i)で表される化合物またはその塩は、次のスキーム11に示した方法等により、式(X)で表される化合物またはその塩と式(VII)あるいは式(XI)で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

【化22】

スキーム 11



[式中、 Le^2 はハロゲン (例えば、塩素、臭素、ヨウ素等)、その他の記号は前記と同意義を示す。]

式 (X) で表される化合物またはその塩は、式 (IV) で表される化合物またはその塩を、例えば塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸中で、式 (IV) で表される化合物またはその塩に対して亜硝酸ナトリウムを 1 ないし 5 モル当量、好ましくは 1 ないし 3 モル当量用いてジアゾ化した後、加熱することにより製造することができる。このときの反応温度は、20 ないし 200℃、好ましくは 50 ないし 100℃であり、反応時間は、5 分ないし 2 時間、好ましくは 15 ないし 30 分程度である。式

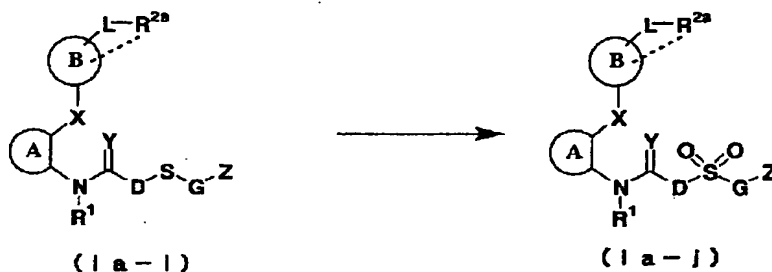
(X) で表される化合物またはその塩と式 (VII) あるいは

は式 (XI) で表される化合物またはその塩との、反応は、式 (Ia-g) で表される化合物またはその塩を製造する場合、式 (VIII) で表される化合物またはその塩と式 (IX) で表される化合物またはその塩との反応と同様の条件で行うことができる。

【0039】式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、式 (Ia-j) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 12 に示したように、式 (Ia-i) で表される化合物またはその塩を酸化することにより製造することができる。

【化 23】

スキーム 12



[スキーム 12 中の記号は前記と同意義を示す。]

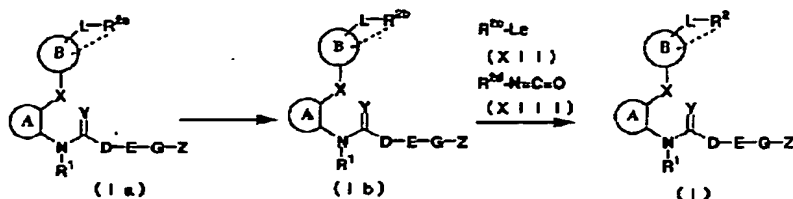
この反応は、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、メタクロロ過安息香酸を式 (Ia-i) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、1 ないし 5 モル当量、好ましくは 2 ないし 3 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100℃、好ましくは 0 ないし 30℃であり、反応時間は、1 ないし 10 時間、好ましくは 1 ないし 2 時間であ

る。

【0040】式 (I) で表される化合物またはその塩および式 (Ib) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 13 に例示するように、式 (Ia) で表される化合物またはその塩の保護基を、自体公知の方法によって除去することにより製造することができる。また、式 (I) で表される化合物またはその塩は、式 (Ib) で表される化合物またはその塩と、式 (XII) または (XII I) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

【化 24】

スキーム 13



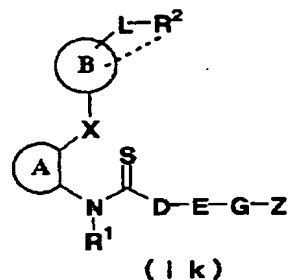
〔スキーム 13 中、 R^{2b} は脱保護された R^{2a} 、 R^{2c} および R^{2d} はそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、水素またはアシル基、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

【0041】保護基の除去において、保護基が α -ブトキシカルボニル基、トリチル基、ベンジルオキシカルボニル基の場合、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）等の溶媒中、例えば塩化水素、臭化水素、塩酸、臭酸、硝酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等の酸で処理することにより保護基を除去することができる。また、保護基がベンジルオキシカルボニル基の場合、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、ジメチルホルムアミド、酢酸エチルエステル、酢酸等の溶媒中、例えばパラジウム系触媒（例えば、金属パラジウム、パラジウム/炭素触媒等）を用いて加水分解することにより保護基を除去することができる。この反応において、酸処理を行う場合、反応温度は、 -20 ないし 100°C 、好ましくは 0 ないし 30°C であり、反応時間は、 0.1 ないし 5 時間、好ましくは 0.5 ないし 1 時間である。この反応において、加水分解する場合、反応温度は、 -20 ないし 150°C 、好ましくは 0 ないし 50°C であり、反応時間は、 0.1 ないし 10 時間、好ましくは 0.5 ないし 3 時間であり、水素圧は 1 ないし 100 気圧、好ましくは 1 ないし 3 気圧である。このとき用いる触媒は、式 (Ia) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、 0.001 ないし 0.5 モル当量、好ましくは 0.01 ないし 0.1 モル当量である。式 (Ib) で表される化合物またはその塩と式 (XII) で表される化合物またはその塩との反応は、前記スキーム 2 における、式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩と式 $R^1\text{-Le}$ で表される化合物またはその塩との反応と同様の条件で行うことができる。また、式 (Ib) で表される化合物またはその塩と式 (XIII) で表される化合物またはその塩との反応は、前記スキーム 5 における、式 (IV) で表される化合物またはその塩と式 (III-2) で表される化合物またはその塩とを反応させ、式 (Ia-c) で表される化合

物またはその塩を製造するのと同様の条件で行うことができる。

【0042】式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、式 (Ik)：

〔化 25〕

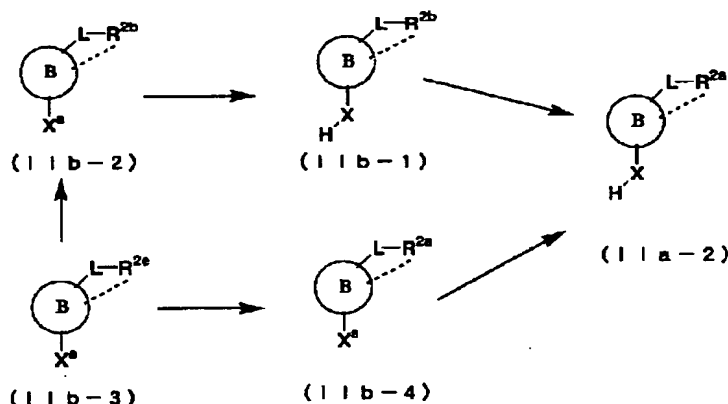


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩は、式 (I) において、X が酸素原子である化合物またはその塩を、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等）、ヘキサメチルホスホリクトリアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、ローソン試薬や五硫化リンを反応させることにより製造することができる。このとき用いられるローソン試薬又は五硫化リンは、式 (I) において、X が酸素原子である化合物またはその塩 1 モルに対し、 1 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 3 モル当量である。このときの反応温度は、 0 ないし 150°C 、好ましくは 50 ないし 100°C であり、反応時間は、 1 ないし 24 時間、好ましくは 3 ないし 10 時間である。

【0043】前記スキーム 2 における式 (IIa-2) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 14 に例示するように、式 (IIb-1) で表される化合物またはその塩を有機合成の分野で公知の方法によって保護基を結合させることにより製造するか、あるいは式 (IIb-4) で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基 X^* を置換基 $H-X$ に変換することにより製造することができる。また式 (IIb-1) で表される化合物またはその塩は式 (IIb-2) で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法によ

り置換基 X^a を置換基 $H-X$ に変換することにより製造できる、式(IIb-2)で表される化合物またはその塩は式(IIb-3)で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基 R^{2a} を置換基 R^{2b} に変換することにより製造することができる。式(IIb-4)で

スキーム 14



〔式中、 R^{2b} は脱保護された R^{2a} 、 R^{2a} は R^{2b} あるいは R^{2b} に変換可能な置換基、 X^a は $H-X$ に変換可能な置換基、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

【0044】本発明の原料化合物及び製造中間体は、塩を形成していてもよく、反応が進行するかぎりにおいては、特に限定されるものではない。これらの化合物の塩としては、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、りんご酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等）、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等）、有機塩基塩（例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピペリジン塩、エタノールアミン塩等）、アルミニウム塩、アンモニウム塩等が用いられる。また、本発明の原料化合物及び製造中間体は、常法にしたがって単離することができるが、単離することなくそのまま次の反応工程の原料として用いることもできる。前記本発明の各反応において、化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられているような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

【0045】アミノ基の保護基としては、例えばホルミル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、ベンジル基、 t -ブチルオキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基、9-

表される化合物またはその塩は式(IIb-3)で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基 R^{2a} を置換基 R^{2b} に変換することにより製造することができる。

【化26】

フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、 C_{7-10} アラルキルカルボニル基（例えば、ベンジルカルボニル等）、トリチル基、フタロイル基、 N 、 N -ジメチルアミノメチレン基等が用いられる。これらの基は1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。カルボキシ基の保護基としては、例えば C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 t -ブチル等）、フェニル基、シリル基、ベンジル基、アリル（allyl）基等が用いられる。これらの基は1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。ヒドロキシ基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、アリル（allyl）基、 t -ブチル基、 C_{7-10} アラルキル基（例えば、ベンジル等）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキルカルボニル基（例えば、ベンジルカルボニル等）、ビラニル基、フラニル基、トリアルキルシリル基等が用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、 C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 t -ブチル等）、フェニル基、 C_{7-10} アラルキル基（例えば、ベンジル等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。

【0046】これらの保護基の除去方法としては、自体公知またはこれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラ

ジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体またはその他の塩に変換することもできる。かくして得られる本発明の化合物 (I) またはその塩は、公知の手段、例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶媒から単離、精製することができる。なお、本発明の化合物 (I) またはその塩がジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、通常の方法、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、本発明の化合物 (I) またはその塩がラセミ体である場合には、通常的光学分割手段により d 体、l 体に分離することができる。本発明で用いられるソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物またはそのプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、該ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物がカルボキシ基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩が挙げられる。

【0047】ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。本発明で用いられるソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こしてソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物に変化する化合物をいう。ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のプロドラッグとしては、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のアミノ基が

マトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によってソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物から製造することができる。また、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下でソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物に変化するものであってもよい。また、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物は水和物および非水和物のいずれであってもよい。更に、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物は同位元素（例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等）などで標識されていてもよい。

【0048】前記のソマトスタチン受容体機能調節とは、ソマトスタチン受容体の機能を活性化または抑制することを示し、ソマトスタチン受容体の機能の活性化とはソマトスタチン受容体の伝達系を活性化することを示し、かかる作用を有する物質はソマトスタチン受容体リガンド、ソマトスタチン受容体リガンド作用剤、ソマトスタチン受容体アゴニスト、ソマトスタチン受容体のコアクティベーター (co-activator) の作用剤などとして適用することが可能であり、ソマトスタチン受容体にリガンドが作用することにより生じるレスポンスと同様のレスポンスが得られる物質であれば何れのものであってもよい。また、ソマトスタチン受容体機能の抑制とは、ソマトスタチン受容体の伝達系を抑制することを示し、かかる作用を有する物質は、ソマトスタチン受容体アンタゴニストなどとして適用することが可能であり、

ソマトスタチン受容体にリガンドが作用することにより生じるレスポンスを抑制し得る物質であれば何れのものであってもよい。以上のソマトスタチン受容体機能調節作用のうち、好ましくは、ソマトスタチン受容体作用（アゴニスト作用）である。

【0049】本発明の化合物 (I) またはその塩は、毒性が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト）の様々な予防薬として、診断薬として、あるいは治療薬として用いることができる。本発明の化合物

(I) またはその塩は、様々なホルモン、増殖因子、生理活性物質等の産生あるいは分泌を抑制あるいは調節する。ホルモンとしては、例えば成長ホルモン (GH)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、プロラクチン、インスリン、グルカゴン等が挙げられる。増殖因子としては、例えば IGF-1 等が挙げられる。生理活性物質としては、例えばバソアクティブインテスティナルポリペプチド (VIP)、ガストリン、グルカゴン様ペプチド-1、アミリン、サブスタンス P、CGRP、CCK

(コレシストキニン)、アミラーゼ等が挙げられる。また、前記「生理活性物質」にはインターロイキン類や TNF- α 等のサイトカインが含まれる。また、これらの化合物はソマトスタチンが関与する様々な細胞内情報伝達系を介して作用する。これらの細胞内情報伝達系としては、アデニレートシクラーゼ、K⁺ チャンネル、Ca²⁺ チャンネル、蛋白質脱リン酸化、ホスホリパーゼ C/イノシトール 3-リン酸産生系、MAP キナーゼ、Na⁺/H⁺ 交換系、ホスホリパーゼ A₂、NF- κ B 等の転写因子が関与する細胞内情報伝達系等が含まれる。また、これらの化合物及びその塩はソマトスタチンが関与する直接的あるいは間接的な細胞増殖抑制作用あるいはアポトーシス作用を調節する。したがって、本発明の化合物

(I) またはその塩は、これらのホルモン、増殖因子、生理活性物質等の産生あるいは分泌の異常を伴う疾患、これら細胞内情報伝達系の異常（例えば過度の亢進あるいは抑制を伴う疾患）、あるいは細胞増殖制御の異常を伴う疾患に有用である。具体的には、例えば (1) 先端巨大症、TSH 産生腫瘍、非分泌性（非機能性）下垂体腫瘍、異所性 ACTH（アドレノコルチコトロピン）産生腫瘍、髄様甲状腺癌、VIP 産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、インスリノーマ、カルチノイド等の腫瘍の治療薬、(2) インスリン依存性あるいは非依存性糖尿病あるいはこれらの糖尿病に関連した種々の疾患、例えば糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症等の治療薬、(3) 高インスリン血症の改善あるいは食欲の抑制等による肥満、過食症等の治療薬、(4) 消化管における外分泌を抑制あるいは調節することから、例えば急性膵炎、慢性膵炎、膵臓・腸フィステル、出血性潰瘍、消化性潰瘍、胃炎、胃酸過多症等の治療薬、(5) ヘリ

コバクター・ピロリ菌感染に伴う様々な症状の改善剤、例えばガストリン分泌亢進の抑制剤、(6) 内視鏡胆道膵管造影に伴うアミラーゼの分泌抑制剤、さらには膵臓外科手術の予後治療薬、(7) 小腸の吸収能低下、分泌亢進あるいは消化管の運動能異常に起因する下痢（例えば、short bowel 症候群等）、癌化学療法等の薬物に起因する下痢、先天性小腸萎縮に起因する下痢、VIP 産生腫瘍等の神経内分泌腫瘍に起因する下痢、AIDS に起因する下痢、骨髄移植等に伴う対宿主移植片反応に起因する下痢、糖尿病に起因する下痢、腹腔神経叢遮断に起因する下痢、全身性硬化症に起因する下痢及び好酸球増加症に起因する下痢等の治療薬、(8) ダンピング症候群、過敏性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患等の治療薬、(9) インスリンまたは IGF-1 またはその他の増殖因子に増殖依存性を有する種々の癌、またはその他の理由に起因する細胞増殖抑制の異常による腫瘍あるいは癌（例えば、甲状腺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、胃癌、胆管癌、肝臓癌、膀胱癌、卵巣癌、子宮癌、メラノーマ、骨肉腫、軟骨肉腫、悪性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、脳腫瘍、胸腺腫、腎臓癌等）、白血病（例えば、好塩基性白血球の白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫等）等の治療薬（これらの癌に用いられる治療薬は、単独または他の制癌剤、例えばタモキシフェン、LHRH アゴニスト、LHRH アンタゴニスト、インターフェロン- α 、インターフェロン- β 及びインターフェロン- γ 、インターロイキン-2 等と併用して用いることができる）、(10) 肥大型心筋症、動脈硬化、心弁膜症、心筋梗塞（特に、経皮経管冠動脈形成術後の心筋梗塞）、再血管形成の予防・治療薬、(11) 食道静脈瘤出血、肝硬変、末梢血管疾患の治療薬、(12) 免疫系に作用する生理活性物質（例えば、サブスタンス P、タヒキニン、サイトカイン等）の分泌の抑制あるいは調節することから、例えば全身性または局所性の炎症に伴う疾患、例えば、多発性動脈炎、リュウマチ性関節炎、乾せん、日焼け、湿疹、アレルギー（例えば、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎等）等の治療薬、(13) 神経調節因子の産生・分泌に影響を及ぼすことから、例えば痴呆症（例えば、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆、血管性・多発性痴呆等）、頭痛、片頭痛、精神分裂症、てんかん、うつ病、一般不安障害、睡眠障害、多発性硬化症等の治療薬、(14) 鎮痛薬、(15) 急性バクテリア髄膜炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、重症全身性真菌感染症、結核、脊髄損傷、骨折、肝不全、肺炎、アルコール性肝炎、A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、AIDS 感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ感染症、癌転移、多発性骨髄腫、骨軟化症、骨粗鬆症、骨ペーチェット症、逆流性食道炎、腎炎、腎不全、敗血症、敗血症ショック、高

カルシウム血症、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、全身性エリテマトーサス、一過性脳虚血発作、アルコール性肝炎等の治療薬、(16) 臓器移植、火傷、創傷、脱毛症等の治療、(17) 眼疾患(例えば、緑内障等)、(18) 本化合物に直接あるいは適当なスプレーを介して放射性物質(例えば、 ^{125}I 、 ^{125}I 、 ^{111}In 等)を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のイメージング、及び(19) 本化合物に直接あるいは適当なスプレーを介して制癌剤を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のターゲティング等に用いることができる。

【0050】本発明の化合物(I)またはその塩は、原本のままでも用いられるが、通常、適量の医薬製剤用担体とともに、常法に従って製剤化される。該「医薬製剤用担体」としては、例えば賦形剤(例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、D-マンニトール、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等)、結合剤(例えば、デキストリン、ゴム類、アルファ化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等)、増粘剤(例えば、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸誘導体等)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメルロースナトリウム、クロスボビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファ化澱粉等)、溶剤(例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油等)、分散剤(例えば、ツイーン80、HCO60、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等)、溶解補助剤(例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等)、懸濁化剤(例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシメチルセルロース等)、無痛化剤(例えば、ベンジルアルコール等)、等張化剤(例えば、塩化ナトリウム、グリセリン等)、緩衝剤(例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等)、着色剤(例えば、タール色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等)、矯味剤(例えば、甘味類、香料等)、安定剤(例えば、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等)及び保存剤(例えば、パラベン類、ソルビン酸等)等が用いられる。前記医薬製剤用担体を含んでもよい本発明の医療用の予防・治療剤は、各種疾病を予防・治療するために必要な量の本発明の化合物

(I) またはその医薬的に許容される塩を含有する。本

発明の化合物(I) またはその医薬的に許容される塩の本発明製剤中の含有量は、通常、製剤全体の0.1ないし100重量%である。剤型の具体例としては、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、カプセル剤(マイクロカプセルを含む)、顆粒剤、細粒剤、散剤、点滴剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、吸入剤、軟膏剤、座剤、トローチ剤、パップ剤等が用いられる。これらの製剤は常法(例えば、日本薬局方第12改正に記載の方法等)に従って調製される。

【0051】本発明中の主な製剤の製造法を以下に示すが、もちろんこれらに限定されるものではない。

(1) 錠剤

本発明の化合物をそのまま、または賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒状とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型する。次いで、必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性等の目的のために、適当なコーティング剤で剤皮を施されていてもよい。

(2) 注射剤

本発明の化合物の一定量を、必要により安定剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤等を加えて、注射用水等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定用量とする。

(3) 座剤

油脂性基剤、水溶性基剤またはそのほかの適当な物質を基剤とし、必要ならば乳化剤、懸濁剤等を加え、これに本発明の化合物を加え、混和して均等にした後、適当な形状とする。

(4) カプセル剤

本件の化合物及び適当な賦形剤等の添加剤を均等に混和したものを、または適当な方法で粒状としたもの、もしくは粒状としたものに適当なコーティング剤で剤皮を施したものを、そのまままたは軽くカプセルに充填する。本発明の医薬製剤は、低毒性で安全性が高く、優れたソマトスタチン受容体作用を有するので、前記疾患の予防・治療薬として有用である。前記医薬製剤における本発明の化合物の使用量は、選択される化合物、投与対象に選ばれる動物種、その投与回数等により変化するが、広範囲にわたって有効性を発揮する。例えば、成人の先端巨大症患者、糖尿病合併症、難治性下剤、糖尿病または肥満に対して、本発明の医薬製剤を経口投与する場合の一日当たりの投与量は、本発明の化合物(I)の有効量として、通常、約0.001ないし約20mg/kg体重、好ましくは、約0.2ないし約3mg/kg体重であるが、非経口投与の場合、他の活性成分との合剤あるいは他の医薬製剤と併用される場合は、一般にこれらの投与量より少ない値になる。しかし、実際に投与される化合物の量は、化合物の選択、各種製剤形態、患者の年齢、体重、性別、疾患の程度、投与経路、その投与を実施する期間及び間隔等の状況によって決定されるもの

であり、医者の判断によって随時変更が可能である。前記医薬製剤の投与経路は、種々の状況により特に制限されないが、例えば経口あるいは非経口経路で投与することができる。ここで使用される「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔内、直腸内、膈内及び腹腔内等への投与を含む。前記医薬製剤の投与期間及び間隔は、種々の状況に応じて変更されるものであり、医師の判断により随時判断されるものであるが、分割投与、連日投与、間歇投与、短期大量投与、反復投与等の方法がある。例えば、経口投与の場合は、1日1ないし数回

【0052】

【発明の実施の形態】本発明は、さらに下記の実施例、実験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。参考例、実施例中の略号は次の意味を有する。

s : シングレット、d : ダブルレット、t : トリプレット、q : クワレット、dd : ダブルダブルレット、dt : ダブルトリプレット、m : マルチプレット、bs : 幅広いシングレット、tt : トリプルトリプレット、br : 幅広いトリプルトリプレット、J : カップリング定数、室温 : 0~30℃

また、実験中使用した酸クロリドは、市販の酸クロリド、あるいは市販のカルボン酸を、例えば後述する実施例184の(1)と同様の方法でオキサリルクロリドと処理することによって合成した酸クロリドを、特に精製することなく、そのまま使用した。

【0053】

【実施例】実施例1

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(4-ピフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

(1) 3-メトキシベンジルアミン(81 g, 590 mmol)と47 % 臭化水素酸(300 ml)の混合物を、加熱還流下に10時間撹拌した。反応液を冷却後、溶媒を減圧下留去して残留物を水に注いだ。得られた混合物に水酸化カリウム(34 g, 600 mmol)の水溶液(200 ml)を加えて室温で30分間撹拌した。次いで二炭酸ジ-tert-ブチル(129 g, 0.59 mmol)のジエチルエーテル溶液(100 ml)を0℃で2時間かけて滴下した。反応混合物を0℃で12時間撹拌した後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンジルアミン(111 g, 84 %)の結晶を得た。

融点 73-74℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.46(9H, s), 4.24(2H, d, J=6Hz), 4.95(1H, bs), 6.59(1H, bs), 6.71-6.79(3H, m), 7.12-

7.20(1H, m).

(2) 4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン(8.78 g, 50 mmol), N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンジルアミン(11.2 g, 50 mmol), 炭酸カリウム(6.95g, 50 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(70 ml)の混合物を100℃で12時間撹拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。析出した結晶をろ取して[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(15.8g, 83.4 %)の結晶を得た。

融点 122-123℃

元素分析値 C₁₈H₁₇N₂O₅Clとして

理論値: C, 57.07; H, 5.06; N, 7.40.

実測値: C, 57.18; H, 4.92; N, 7.33.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.45(9H, s), 4.33(2H, d, J=6Hz), 4.91(1H, bs), 6.94-7.01(3H, m), 7.12-7.19(2H, m), 7.30(1H, t, J=7.7Hz), 7.90(1H, d, J=8.6Hz).

【0054】(3) [3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(11.4 g, 30 mmol)の酢酸エチル(200 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(3.4 g)を添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。析出した結晶をろ取して[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(10.1 g, 96.2%)の結晶を得た。

融点 115-116℃

元素分析値 C₁₈H₁₇N₂O₅Clとして

理論値: C, 61.98; H, 6.07; N, 8.03.

実測値: C, 62.07; H, 5.99; N, 8.07.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.45(9H, s), 3.41(2H, bs), 4.29(2H, d, J=5.8Hz), 4.86(1H, bs), 6.75(1H, d, J=8.2Hz), 6.81(1H, d, J=2.2Hz), 6.85-6.92(2H, m), 6.96(1H, d, J=2.2Hz), 7.02(1H, d, J=7.2Hz), 7.29(1H, t, J=7.7Hz).

(4) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.48 g, 10mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド(2.19 g, 12 mmol), 酢酸(1 ml)とメタノール(40 ml)の混合液を室温で1時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.75g, 12 mmol)を添加した。その後、室温で3時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して[3-[2-(4-ピフェニルメチルアミノ)-5-クロロフェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.92 g, 56.7 %)のプリズム晶を得た。

融点 104-105℃

元素分析値 C₃₁H₂₉N₂O₅Clとして

理論値: C, 72.29; H, 6.07; N, 5.44.

実測値: C, 72.54; H, 6.07; N, 5.31.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45(9H, s), 4.30(2H, d, J=5.6 Hz), 4.40(2H, s), 4.68(1H, bs), 4.88(1H, bs), 6.61(1H, d, J=8.4 Hz), 6.79(1H, d, J=2.4 Hz), 6.87-6.98(3H, m), 7.03(1H, d, J=7.6 Hz), 7.30-7.48(6H, m), 7.55-7.60(4H, m).

【0055】(5) [3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロフェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.58 g, 5 mmol), エチルスクシニルクロリド(1.1 ml, 7.5 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(0.92 g, 7.5 mmol)とテトラヒドロフラン(30 ml)の混合液を室温で3時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(2.65 g, 82.6%)の油状物を得た。

元素分析値 C₂₇H₂₉N₃O₆Clとして

理論値: C, 69.09; H, 6.11; N, 4.36.

実測値: C, 68.97; H, 6.16; N, 4.39.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.26(3H, t, J=7.4 Hz), 1.44(9H, s), 2.41-2.81(4H, m), 4.17(2H, q, J=7.4 Hz), 4.21(2H, d, J=5.6 Hz), 4.75(1H, d, J=14.3 Hz), 4.84(1H, bs), 5.03(1H, d, J=14.3 Hz), 6.68(3H, m), 7.22-7.57(11H, m).

(6) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(2.57 g, 4 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(8 ml, 8 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸(2.4 g, 97.6%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₂₈H₂₉N₃O₆Cl·1/4H₂Oとして

理論値: C, 67.85; H, 5.77; N, 4.52.

実測値: C, 67.89; H, 5.88; N, 4.44.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 2.42-2.53(2H, m), 2.63-2.81(2H, m), 4.20(2H, q, J=6.0 Hz), 4.76(1H, d, J=14.8 Hz), 4.88(1H, bs), 5.03(1H, d, J=14.8 Hz), 6.72-6.78(2H, m), 7.00-7.08(3H, m), 7.22-7.57(11H, m).

【0056】(7) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸(0.92 g, 1.5 mmol), 2

-フルオロベンジルアミン(0.21 ml, 1.8 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.25 ml, 1.8 mmol), トリエチルアミン(0.25 ml, 1.8 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(1.02 g, 94.4%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₄₂H₄₁N₃O₆ClFとして

理論値: C, 69.84; H, 5.72; N, 5.82.

実測値: C, 69.82; H, 5.55; N, 5.60.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.42(9H, s), 2.47-2.61(4H, m), 4.19(2H, d, J=7.4 Hz), 4.45(2H, d, J=6.0 Hz), 4.73(1H, d, J=14.4 Hz), 5.03(1H, d, J=14.4 Hz), 5.06(1H, bs), 6.48(1H, bs), 6.68-6.76(3H, m), 6.97-7.56(12H, m).

(8) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミドの2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-[3-(アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩(0.62 g, 95.4%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₇H₃₄N₃O₆Cl₂F·1/2H₂Oとして

理論値: C, 66.57; H, 5.28; N, 6.29.

実測値: C, 66.29; H, 5.13; N, 6.11.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.34-2.58(4H, m), 4.01(2H, s), 4.29(2H, s), 4.53(1H, d, J=14.9 Hz), 5.133(1H, d, J=14.9 Hz), 6.82(1H, d, J=1.8 Hz), 6.95(1H, d, J=8 Hz), 7.10(18H, m), 8.32-8.47(3H, m).

【0057】実施例2

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

(1) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.48 g, 10 mmol), 4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンズアルデヒド(2.19 g, 12 mmol), 酢酸(1 ml)とメタノール(40 ml)の混合液を室温で1時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.75g, 12 mmol)を添加した。その後、室温で3時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ

65

ラフィーで精製して[3-[2-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジルアミノ)-5-クロロフェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.40 g, 42.2 %)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{21}H_{29}N_2O_4ClSi \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 64.39; H, 7.32; N, 4.84.

実測値: C, 64.82; H, 7.38; N, 4.53.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 0.18(6H, m), 0.97(9H, s), 1.45(9H, s), 4.27-4.31(4H, m), 4.53(1H, bs), 4.83(1H, bs), 6.70-7.05(7H, m), 7.14-7.33(4H, m).

(2) [3-[2-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジルアミノ)-5-クロロフェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.58 g, 5 mmol), エチルスクシニルクロリド(1.1 ml, 7.5 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(0.92 g, 7.5 mmol)とテトラヒドロフラン(30 ml)の混合液を室温で3時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(2.18 g, 31.3 %)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{27}H_{40}N_2O_7ClSi \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 62.92; H, 7.13; N, 3.97.

実測値: C, 63.21; H, 7.25; N, 3.70.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 0.16(6H, s), 0.96(9H, s), 1.22(3H, t, J=7.0Hz), 1.44(9H, s), 2.38-2.78(4H, m), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 4.27(2H, d, J=6.2Hz), 4.60(1H, d, J=14.2Hz), 4.96(1H, d, J=14.2Hz), 5.16(1H, bs), 6.60-6.81(4H, m), 6.97-7.11(5H, m), 7.26-7.34(2H, m).

【0058】(3) N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(2.09 g, 3 mmol)とテトラブチルアンモニウムフルオリド 3水和物(0.95 g, 3 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)の混合液を室温で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)スクシンアミド酸 エチルエステル(1.68 g, 97 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{27}H_{35}N_2O_7Cl$ として

理論値: C, 63.86; H, 6.05; N, 4.80.

実測値: C, 63.66; H, 5.95; N, 4.53.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.47(9H,

66

s), 2.47-2.84(4H, m), 4.11(2H, q, J=7.2Hz), 4.20-4.32(3H, m), 5.18(1H, t, J=6.4Hz), 5.43(1H, d, J=13.2Hz), 6.12(1H, bs), 6.63(2H, d, J=7.8Hz), 6.78-7.07(5H, m), 7.27-7.32(3H, m).

(4) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)スクシンアミド酸 エチルエステル(2.57 g, 4 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(8 ml, 8 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)スクシンアミド酸(1.47 g, 99 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{29}H_{37}N_2O_7Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 61.75; H, 5.72; N, 4.97.

実測値: C, 61.99; H, 5.66; N, 4.78.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.46(9H, s), 2.45-2.58(2H, m), 2.70-2.82(2H, m), 4.22(2H, d, J=6.0Hz), 4.25-4.39(1H, m), 5.22(1H, bs), 5.55(1H, bs), 6.16(1H, s), 6.47(1H, s), 6.64(2H, d, J=8.4Hz), 6.76-6.79(1H, m), 6.93-7.31(4H, m).

【0059】(5) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)スクシンアミド酸(0.67 g, 1.2 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.16 ml, 1.4 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.20 ml, 1.4 mmol), トリエチルアミン(0.20 ml, 1.4 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合液を室温で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(0.69 g, 97 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{30}H_{35}N_3O_6ClF$ として

理論値: C, 65.30; H, 5.63; N, 6.35.

実測値: C, 65.04; H, 5.80; N, 6.60.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.46(9H, s), 2.54(4H, s), 4.21(2H, d, J=5.8Hz), 4.23-4.28(1H, m), 4.45(2H, d, J=6.0Hz), 5.26-5.37(1H, m), 6.13(1H, s), 6.61-6.65(4H, m), 6.78-6.84(12H, m).

(6) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミドの2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、

67

エチルエーテルで洗浄してN-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(4-ピフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩(0.49 g, 83 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{21}H_{20}ON_2O_4Cl_2 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 61.29; H, 5.14; N, 6.92.

実測値: C, 61.59; H, 5.10; N, 6.92.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.28-2.45(4H, m), 4.03(2H, d, J=6.0Hz), 4.26-4.33(3H, m), 5.03(1H, d, J=14Hz), 6.63(2H, d, J=8.4Hz), 6.79(1H, d, J=1.6Hz), 6.97(2H, d, J=8.4Hz), 6.99-7.46(10H, m), 8.43(3H, bs).

【0060】実施例3

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

(1) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.49 g, 10 mmol), 3,4-ジクロロベンジルクロリド(2.1 ml, 15 mmol), 炭酸カリウム(1.38 g, 10 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合液を室温で12時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[3-[5-クロロ-2-(3,4-ジクロロベンジリアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.03 g, 59.8 %)の油状物を得た。

融点 104-105°C

元素分析値 $C_{21}H_{18}N_2O_5Cl_2$ として

理論値: C, 59.13; H, 4.96; N, 5.52.

実測値: C, 59.03; H, 4.99; N, 5.34.

1H -NMR(CDC $_3$) δ : 1.45(9H, s), 4.29-4.34(4H, m), 4.68(2H, bs), 4.89(1H, bs), 6.47(1H, d, J=8.4Hz), 6.80(1H, d, J=2Hz), 6.86-6.95(3H, m), 7.03-7.07(1H, m), 7.23-7.48(6H, m), 7.19-(1H, dd, J=2, 8.4Hz), 7.31-7.41(3H, m).

(2) [3-[5-クロロ-2-(3,4-ジクロロベンジリアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.79 g, 5.5mmol), エチルスクシニルクロリド(1.2 ml, 8.3mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.01 g, 8.3 mmol)とテトラヒドロフラン(30 ml)の混合液を室温で1時間撹拌した後、60°Cで3時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)スクシンアミド酸 エチルエステル(3.34 g, 95.7 %)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{21}H_{18}N_2O_6Cl_2 \cdot 2H_2O$ として

理論値: C, 55.41; H, 5.55; N, 4.17.

68

実測値: C, 55.16; H, 5.57; N, 4.45.

1H -NMR(CDC $_3$) δ : 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.45(9H, s), 2.54-2.84(4H, m), 4.13(2H, q, J=7.0Hz), 4.29(2H, d, J=5.8Hz), 4.72(1H, d, J=14.8Hz), 4.86(1H, d, J=14.8Hz), 5.00(1H, bs), 6.71-6.82(2H, m), 7.01-7.13(4H, m), 7.25-7.35(4H, m).

【0061】(3) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(2,3-ジクロロベンジル)スクシンアミド酸 エチルエステル(3.18g, 5 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml, 10 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)スクシンアミド酸 (2.46 g, 81.2 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{21}H_{18}N_2O_6Cl_2 \cdot 3/4H_2O$ として

理論値: C, 56.05; H, 4.78; N, 4.50.

実測値: C, 56.21; H, 4.79; N, 4.40.

1H -NMR(CDC $_3$) δ : 1.44(9H, s), 2.45(2H, bs), 2.68(2H, bs), 4.28(2H, d, J=5.6Hz), 4.59-4.92(2H, m), 5.04(1H, bs), 6.71-6.83(3H, m), 7.03-7.12(4H, m), 7.26-7.35(3H, m).

(4) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)スクシンアミド酸(0.91 g, 1.5 mmol), 2-フルオロベンジリアミン(0.23 g, 1.8 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.25 ml, 1.8 mmol), トリエチルアミン(0.25 ml, 1.8 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物を室温で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(0.61 g, 57 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{21}H_{18}N_3O_6Cl_2F$ として

理論値: C, 60.47; H, 4.93; N, 5.88.

実測値: C, 60.26; H, 4.93; N, 5.78.

1H -NMR(CDC $_3$) δ : 1.43(9H, s), 2.44-2.60(4H, m), 4.27(2H, d, J=6.2Hz), 4.45(2H, d, J=6.0Hz), 4.71(1H, d, J=14.2Hz), 4.85(2H, d, J=14.2Hz), 5.17(1H, bs), 6.32(1H, bs), 6.71-6.81(3H, m), 6.97-7.19(5H, m), 7.22-7.33(6H, m).

(5) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(0.50

g, 0.7 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩(0.37 g, 82.2%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{14}H_{12}N_2O_3Cl_2F$ として

理論値: C, 57.16; H, 4.33; N, 6.45.

実測値: C, 56.99; H, 4.39; N, 6.30.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.23-2.52(4H, m), 4.03(2H, s), 4.29(2H, s), 4.54(1H, d, J=15.3Hz), 5.00(1H, d, J=15.3Hz), 6.85(1H, d, J=2.2Hz), 6.99(1H, d, J=8.2Hz), 7.13-7.50(12H, m), 8.41(3H, bs).

【0062】実施例4

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-ヒドロキシフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

(1) 3-フルオロ-4-ニトロフェノール(5.03 g, 32 mmol), 臭化ベンジル(4.5 ml, 38.4 mmol), 炭酸カリウム(4.4 g, 32 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)の混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。析出した結晶をろ取して4-ベンジルオキシ-2-フルオロニトロベンゼン(6.47 g, 81.8%)の結晶を得た。

融点 83-84℃

元素分析値 $C_{14}H_{10}NO_3F$ として

理論値: C, 63.16; H, 4.08; N, 5.67.

実測値: C, 63.07; H, 4.01; N, 5.68.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 5.15(2H, s), 6.76-6.86(2H, m), 7.40-7.43(5H, m), 8.05-8.16(1H, m).

(2) 4-ベンジルオキシ-2-フルオロニトロベンゼン(6.43 g, 26 mmol), N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンジルアミン(5.78 g, 26 mmol), 炭酸カリウム(3.59 g, 26 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(70 ml)の混合物を100℃で12時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して[3-(5-ベンジルオキシ-2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(11.2 g, 95.0%)の黄色の油状物を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_6$ として

理論値: C, 66.65; H, 5.82; N, 6.22.

実測値: C, 66.30; H, 5.79; N, 6.00.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.44(9H, s), 4.31(2H, d, J=6.2Hz), 4.90(1H, bs), 5.02(2H, s), 6.47(1H, d, J=2.6Hz), 6.74(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 6.88-6.96(2H, m), 7.11(1H, d, J=7.8Hz), 7.26-7.41(6H, m), 8.06(1H, d, J=9.2Hz).

【0063】(3) [3-(5-ベンジルオキシ-2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(10.5 g, 23.3 mmol)の酢酸エチル(300 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(3.2 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮して[3-(2-アミノ-5-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(7.6 g, 98.8%)の褐色の油状物を得た。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 4.23(2H, d, J=6.2Hz), 5.06(1H, bs), 6.31(1H, d, J=2.4Hz), 6.44(1H, d, J=2.4, 8.4Hz), 6.66(1H, d, J=8.4Hz), 6.79-6.84(2H, m), 6.94(1H, d, J=7.6Hz), 7.20(1H, d, J=7.6Hz).

(4) [3-(2-アミノ-5-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.30 g, 10 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド(2.18 g, 12 mmol), 酢酸(1 ml), メタノール(15 ml)とテトラヒドロフラン(15 ml)の混合液を室温で1時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.75 g, 12 mmol)を添加した。その後、室温で5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して[3-[2-(4-ビフェニル)メチルアミノ-5-ヒドロキシフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.37 g, 67.9%)のプリズム晶を得た。

融点 168-169℃

元素分析値 $C_{31}H_{28}N_2O_4$ として

理論値: C, 74.98; H, 6.50; N, 5.64.

実測値: C, 75.03; H, 6.23; N, 5.45.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 4.25(2H, d, J=6.2Hz), 4.35(3H, s), 4.90(1H, bs), 5.33(1H, bs), 6.37(1H, bs), 6.47-6.64(2H, m), 6.83-6.99(3H, m), 7.20-7.60(10H, m).

【0064】(5) 3-[2-(4-ビフェニル)メチルアミノ-5-ヒドロキシフェノキシ]ベンジルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.98 g, 6 mmol), エチルスクシニルクロリド(2.6 ml, 18 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(2.2 g, 18 mmol)とテトラヒドロフラン(30 ml)の混合液を室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-[3-(エトキシカルボニル)プロピオニルオキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(4.5 g, 100%)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{44}H_{48}N_2O_8 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.79; H, 6.48; N, 3.68.

実測値: C, 67.61; H, 6.51; N, 3.63.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.19-1.30(6H, m), 1.44(9H, s), 2.

71

41-2.84 (8H, m), 4.08-4.21 (6H, m), 4.75 (1H, d, J=14.5 Hz), 4.87 (1H, bs), 5.04 (1H, d, J=14.5 Hz), 6.57 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.71 (2H, d, J=7.4 Hz), 6.81 (1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 7.04 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.13 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.21-7.56 (10H, m).

(6) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-[3-(エトキシカルボニル)プロピオニルオキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル (4.51 g, 6 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) とエタノール (10 ml) の溶液に 1 規定 水酸化ナトリウム水溶液 (23 ml, 23 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応液に水を加えて、1 規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-ヒドロキシフェニル]スクシンアミド酸 (3.5 g, 97.8 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{28}H_{28}N_2O_7 \cdot 1/2 H_2O \cdot 1/2$ 酢酸エチルとして
理論値: C, 68.40; H, 6.36; N, 4.31.

実測値: C, 68.37; H, 6.14; N, 4.08.

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (9H, s), 2.45-2.48 (2H, m), 2.57-2.61 (2H, m), 4.02-4.04 (2H, m), 4.71-4.94 (3H, m), 6.18 (1H, s), 6.45-6.61 (3H, m), 6.85-6.92 (2H, m), 7.10-7.52 (11H, m).

【0065】(7) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-ヒドロキシフェニル]スクシンアミド酸 (1.19 g, 2 mmol), 2-フルオロベンジルアミン (0.27 ml, 2.4 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.33 ml, 2.4 mmol), トリエチルアミン (0.33 ml, 2.4 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-ヒドロキシフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド (0.75 g, 53.6 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{42}H_{42}N_2O_6 \cdot 1/2 H_2O$ として

理論値: C, 70.77; H, 6.08; N, 5.90.

実測値: C, 71.08; H, 6.06; N, 6.14.

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (9H, s), 2.47 (4H, bs), 4.06-4.07 (1H, m), 4.40 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.68 (1H, d, J=14.3 Hz), 4.92 (1H, d, J=14.3 Hz), 4.98 (1H, bs), 6.26 (1H, d, J=3 Hz), 6.43 (1H, dd, J=2.8, 8.6 Hz), 6.60-6.65 (2H, m), 6.76-7.53 (16H, m), 8.42 (1H, bs).

(8) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-ヒドロキシフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド (0.70

72

g, 1 mmol) の 2 規定 塩酸 酢酸エチル溶液 (10 ml) を室温で 1 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-ヒドロキシフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩 (0.40 g, 62.5 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{39}H_{38}N_2O_4 \cdot ClF \cdot 1/2 H_2O$ として

理論値: C, 68.46; H, 5.59; N, 6.47.

10 実測値: C, 68.14; H, 5.37; N, 6.49.

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 2.33-2.51 (4H, m), 4.01 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.40 (1H, d, J=14.8 Hz), 5.13 (1H, d, J=14.8 Hz), 6.29 (1H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.1, 8.5 Hz), 6.89-7.01 (2H, m), 7.10-7.64 (16H, m), 8.43 (3H, bs).

【0066】実施例5

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(4-クロロ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)フェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド塩酸塩

(1) 5-ヒドロキシイソキノリン (2.9 g, 20 mmol) の酢酸 (30 ml) 溶液に酸化白金 (100 mg) を添加して、常温常圧条件下に水素添加した。反応終了後に触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をトルエン (20 ml) から結晶化してろ取した。得られた結晶を 1 規定 水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml) とテトラヒドロフラン (40 ml) の混合液に溶解して、二炭酸ジ-tert-ブチル (4.8 g, 22 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した後、1 規定 塩酸 (40 ml) を加えてジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。析出した結晶をジイソプロピルエーテルから再結晶して、2-tert-ブトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-テトラヒドロイソキノリン (2.9 g, 58 %) の無色結晶を得た。

融点 163-164°C

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 2.76 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.67 (1H, t, J=6.0 Hz), 4.56 (2H, s), 5.50-5.90 (1H, bs), 6.67-6.70 (2H, m), 6.98-7.10 (1H, m).

(2) 4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン (1.93 g, 11 mmol), 2-tert-ブトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-テトラヒドロイソキノリン (2.74 g, 11 mmol), 炭酸カリウム (1.53 g, 11 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を 60°C で 24 時間撹拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 2-tert-ブトキシカルボニル-5-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (4.35 g, 97.7 %) の油状物を得た。

元素分析値 $C_{28}H_{28}N_2O_6 \cdot Cl$ として

理論値: C, 59.33; H, 5.23; N, 6.92.

50 実測値: C, 59.06; H, 5.22; N, 7.00.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.49(9H, s), 2.74(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.64(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.64(2H, s), 6.81-6.87(2H, m), 7.04(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.13(1H, dd, $J=2, 8.8\text{Hz}$), 7.24(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.94(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

【0067】(3) 2-tert-ブトキシカルボニル-5-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロイソキノリン (4.25 g, 10.5 mmol)の酢酸エチル(100 ml)溶液に5%炭素担持パラジウム(1.3 g)を添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 5-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)-2-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(2.95 g, 75 %)の油状物を得た。

元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ として

理論値: C, 64.08; H, 6.18; N, 7.47.

実測値: C, 64.09; H, 6.31; N, 7.48.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.50(9H, s), 2.79(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.65(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.84(2H, bs), 4.71(2H, s), 6.63(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.70-6.75(2H, m), 6.87-6.94(2H, m), 7.15(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$).

(4) 5-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)-2-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(2.92 g, 7.8 mmol), 4-ブromo酪酸 エチルエステル(2.2 ml, 15.6 mmol), 炭酸カリウム(1.08 g, 10 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を60℃で3時間撹拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.47 g, 64.8 %)の油状物を得た。

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}$ として

理論値: C, 63.86; H, 6.80; N, 5.73.

実測値: C, 63.73; H, 6.84; N, 5.52.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.24(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.50(9H, s), 1.89-2.03(2H, m), 2.40(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.77(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.22(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.65(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.11(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 4.28(1H, bs), 4.62(2H, s), 6.57-6.73(3H, m), 6.90-6.97(2H, m), 7.19(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$).

【0068】(5) 4-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.45 g, 5 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.22 g, 10 mmol)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド(1.6 g, 7.5 mmol)を加えた。反応液を室温で5時間撹拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減

圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.04 g, 58.5 %)の油状物を得た。元素分析値 $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}$ として

理論値: C, 70.00; H, 6.18; N, 4.19.

実測値: C, 70.23; H, 6.24; N, 4.34.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.24(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.48(9H, s), 2.04(2H, bs), 2.43-2.50(4H, m), 3.56(2H, bs), 3.90(1H, bs), 4.04(1H, bs), 4.12(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.59(2H, s), 6.10(1H, bs), 6.92-7.07(3H, m), 7.27-7.48(8H, m), 7.53-7.58(2H, m).

(6) 4-[N-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸エチルエステル(2.01g, 3 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(4.5 ml, 4.5 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-[N-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(1.90 g, 99.0 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 68.35; H, 5.89; N, 4.31.

実測値: C, 68.66; H, 5.90; N, 4.10.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.47 (9H, s), 1.95-2.09 (2H, m), 3.54 (2H, bs), 3.84-3.89 (1H, m), 4.11-4.18 (1H, m), 4.59 (2H, s), 6.06 (1H, bs), 6.41 (1H, s), 6.92-7.07 (3H, m), 7.28-7.58 (10H, m).

【0069】(7) 4-[N-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(0.83 g, 1.3 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.18 ml, 1.6 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.22 ml, 1.3 mmol), トリエチルアミン(0.22 ml, 1.3 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミ

ノブチルアミド(0.70 g, 72.2 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_4H_8N_2O_5ClF$ として

理論値: C, 70.62; H, 5.79; N, 5.62.

実測値: C, 70.33; H, 5.61; N, 5.47.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.47(9H, s), 1.97-2.05(2H, m), 2.36-2.49(4H, m), 3.53(2H, bs), 3.81-3.92(1H, m), 4.07-4.17(1H, m), 4.53(2H, d, $J=5.2$ Hz), 4.58(2H, bs), 6.90(1H, bs), 6.39(1H, d, $J=2$ Hz), 6.92-7.13(5H, m), 7.23-7.58(13H, m).

(8) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.6 g, 0.8 mmol)の2規定塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(4-クロロ-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イルオキシ)フェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.46 g, 85.2 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{29}H_{35}N_3O_5Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.53; H, 5.38; N, 6.06.

実測値: C, 67.69; H, 5.32; N, 6.00.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.87(2H, bs), 2.27(2H, s), 2.63(2H, s), 3.28(2H, s), 3.82(2H, bs), 3.97(2H, bs), 4.29(2H, s), 6.40(1H, s), 7.10-7.67(18H, m), 8.37(1H, bs), 9.28(1H, bs).

【0070】実施例6

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.5 g, 10 mmol), 4-ブロモ酪酸 エチルエステル(2.9 ml, 20 mmol), 炭酸カリウム(1.4 g, 10 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合物を60℃で3時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.74 g, 59.3 %)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{31}N_2O_5Cl$ として

理論値: C, 62.26; H, 6.75; N, 6.05.

実測値: C, 62.32; H, 6.84; N, 5.84.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.24(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.45(9H, s), 1.85-1.99(2H, m), 2.37(2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.19(2H, q, $J=6.6$ Hz), 4.11(2H, q, $J=7.4$ Hz), 4.20(2H, b s), 4.29(2H, d, $J=6.2$ Hz), 4.90(1H, bs), 6.64(1H,

d, $J=8.8$ Hz), 6.76(1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.84-7.05(4H, m), 7.24-7.32(1H, m).

(2) 4-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.3 g, 5.0 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.1 g, 1.8 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド(2.2 g, 10 mmol)を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.06 g, 64.2 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{45}N_2O_5Cl$ として

理論値: C, 69.09; H, 6.11; N, 4.36.

実測値: C, 68.86; H, 6.35; N, 4.21.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.23(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.44(9H, s), 1.99(2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.46(2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.83-3.94(1H, m), 4.20-4.18(3H, m), 4.22(2H, d $J=5.8$ Hz), 4.91(1H, bs), 6.47-6.64(3H, m), 6.98-7.10(2H, m), 7.19-7.28(2H, m), 7.31-7.48(7H, m), 7.55-7.59(2H, m).

【0071】(3) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(1.9 g, 3.0 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)とエタノール(5 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(6 ml, 6 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (1.73 g, 94.0 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{39}H_{45}N_2O_5Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.35; H, 5.81; N, 4.49.

実測値: C, 67.68; H, 5.80; N, 4.44.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.44(9H, s), 1.97(2H, bs), 2.50(2H, bs), 3.61(1H, bs), 3.96(1H, bs), 4.25(2H, d, $J=6.2$ Hz), 5.13(1H, bs), 6.63-7.07(5H, m), 7.31-7.58(11H, m).

(4) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(0.80 g, 1.3 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.18 ml, 1.6 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.22 ml, 1.3 mmol), トリエチルアミン(0.22 ml, 1.3 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.85 g, 90.4 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_6ClF \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 69.41; H, 5.76; N, 5.78.

実測値: C, 69.41; H, 5.72; N, 5.65.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.94-2.01(2H, m), 2.34-2.44(2H, m), 3.77-3.83(1H, m), 4.07-4.17(1H, m), 4.19(2H, d, J=7.8Hz), 4.51(2H, d, J=5.4Hz), 4.98(1H, bs), 6.44(1H, d, J=8Hz), 6.58(2H, d, J=9.8Hz), 6.87(1H, bs), 6.99-7.12(11H, m), 7.54-7.59(2H, m).

(5) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.72 g, 1.0 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.61 g, 93.8 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_6Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 66.57; H, 5.28; N, 6.29.

実測値: C, 66.92; H, 5.27; N, 6.20.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.75-1.88(2H, m), 2.21-2.35(2H, m), 3.68-3.81(2H, m), 4.00(2H, s), 4.29(2H, s), 5.50(1H, bs), 6.59(1H, bs), 6.63-6.72(1H, m), 7.15-7.68(18H, m), 8.44(2H, bs).

【0072】実施例7

N-(2-フルオロベンジル)-5-[N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノバレルアミド 塩酸塩

(1) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(10.5 g, 30 mmol), 5-ブロモ吉草酸 エチルエステル(10.2 ml, 60 mmol), 炭酸カリウム(4.2 g, 30 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(100 ml)の混合物を60℃で96時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ吉草酸 エチルエステル(8.65 g, 60.4 %)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{25}H_{25}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 61.75; H, 7.05; N, 5.76.

実測値: C, 62.14; H, 6.95; N, 5.64.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.45(9H, s), 1.64-1.75(4H, m), 2.32(2H, t, J=6.6Hz), 3.14(2H, t, J=6.3Hz), 4.08(2H, q, J=7.0Hz), 4.12(1H, bs), 4.29(2H, d, J=6.2Hz), 4.93(1H, bs), 6.61(1H, d, J=8.8Hz), 6.76(1H, d, J=2.2Hz), 6.84-7.05(4H, m), 7.28(1H, t, J=7.9Hz).

(2) 5-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ吉草酸 エチルエステル(8.40 g, 17.6 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(4.3 g, 35 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド(7.6 g, 35 mmol)を加えた。反応液を室温で5時間攪拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-[N-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ吉草酸 エチルエステル(8.81 g, 76.2 %)のプリズム晶を得た。融点 133-134℃

元素分析値 $C_{25}H_{24}N_2O_6Cl$ として

理論値: C, 69.45; H, 6.29; N, 4.26.

実測値: C, 69.41; H, 6.39; N, 4.35.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.23(3H, t, J=7.4Hz), 1.44(9H, s), 1.92(4H, m), 2.34(2H, bs), 3.87(2H, bs), 4.11(2H, q, J=7.0Hz), 4.23(2H, d, J=6.0Hz), 4.94(1H, bs), 6.50-6.67(3H, m), 6.97-7.09(2H, m), 7.20-7.46(8H, m), 7.54-7.58(3H, m).

【0073】(3) 5-[N-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ吉草酸 エチルエステル(2.0 g, 3.0 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(6 ml, 6 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-[N-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ吉草酸 (1.83 g, 96.8 %)のプリズム晶を得た。

融点 141-142℃

元素分析値 $C_{25}H_{25}N_2O_6Cl$ として

理論値: C, 68.73; H, 5.93; N, 4.45.

実測値: C, 68.71; H, 5.86; N, 4.61.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.70(4H, bs), 2.67(2H, bs), 3.35-3.67(1H, m), 4.24-4.29(1H, m), 4.28(2H, s), 5.18(1H, bs), 6.43-6.58(2H, m), 6.91-7.06(3H, m), 7.21-7.59(11H, m).

(4) 5-[N-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N-(4-フェニルベン

ゾイル)]アミノ吉草酸(0.82 g, 1.3 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.18 ml, 1.6 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.22 ml, 1.3 mmol), トリエチルアミン(0.22 ml, 1.3 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-5-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N''-(4-フェニルベンゾイル)]アミノバレリアミド(0.67 g, 70.5%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{28}H_{30}N_2O_6ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.30; H, 5.95; N, 5.64.

実測値: C, 69.60; H, 5.94; N, 5.67.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 1.67(4H, bs), 2.27-2.30(2H, m), 3.81(1H, bs), 3.98(1H, bs), 4.20(2H, d, $J=6.4$ Hz), 4.47(2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.00(1H, bs), 6.36(1H, bs), 6.48-6.65(3H, m), 6.94-7.09(4H, m), 7.18-7.47(11H, m), 7.53-7.58(2H, m).

(5) N-(2-フルオロベンジル)-5-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N''-(4-フェニルベンゾイル)]アミノバレリアミド(0.59 g, 0.8 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-5-[N'-[2-[3-アミノメチルフェノキシ]-4-クロロフェニル]-N''-(4-フェニルベンゾイル)]アミノバレリアミド 塩酸塩(0.46 g, 86.8%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{28}H_{30}N_2O_6Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 66.96; H, 5.47; N, 6.16.

実測値: C, 67.22; H, 5.50; N, 6.28.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.58(4H, bs), 2.19(2H, bs), 3.76(2H, s), 4.01(2H, s), 4.28(2H, d, $J=4.8$ Hz), 6.58-6.68(2H, m), 7.09-7.67(18H, m), 8.36(3H, bs).

【0074】実施例8

N-(2-フルオロベンジル)-6-[N'-[2-[3-アミノメチルフェノキシ]-4-クロロフェニル]-N''-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサナムイド 塩酸塩

(1) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.5 g, 10 mmol), 6-ブロモヘキサナム酸 エチルエステル(3.6 ml, 21 mmol), 炭酸カリウム(4.2 g, 10mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合物を60℃で24時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、6-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミ

ノヘキサナム酸 エチルエステル(2.29 g, 46.6%)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{28}H_{30}N_2O_6Cl$ として

理論値: C, 63.60; H, 7.18; N, 5.71.

実測値: C, 63.83; H, 7.23; N, 5.59.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.24(3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.33-1.45(12H, m), 1.55-1.72(4H, m), 2.28(2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.04-3.19(2H, m), 4.08(2H, q, $J=7.4$ Hz), 4.29(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.92(1H, bs), 6.61(1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.75(1H, dd, $J=2.2$ Hz), 6.84-7.04(4H, m), 7.24-7.32(1H, m).

(2) 6-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノヘキサナム酸 エチルエステル(8.40 g, 17.6 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(4.3 g, 35.2 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド(7.6 g, 35.2 mmol)を加えた。反応液を室温で12時間攪拌後、60℃で96時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、6-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサナム酸 エチルエステル(2.47 g, 81.8%)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{30}H_{34}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.79; H, 6.46; N, 4.17.

実測値: C, 69.59; H, 6.77; N, 4.14.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.17-1.30(7H, m), 1.44(9H, s), 1.54-1.72(2H, m), 2.28(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.78-3.87(2H, m), 4.12(2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.23(2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.92(1H, bs), 6.45-6.66(3H, m), 6.98-7.09(2H, m), 7.21(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.34-7.47(7H, m), 7.54-7.59(2H, m).

【0075】(3) 6-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサナム酸 エチルエステル(2.3 g, 3.4 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(7 ml, 7 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、6-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサナム酸 (1.9

6 g, 89.9 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{23}H_{29}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.14; H, 6.18; N, 4.30.

実測値: C, 68.51; H, 6.06; N, 4.34.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.44(1H, s), 1.64(4H, bs), 2.31-2.37(2H, m), 3.70(1H, bs), 4.07(1H, bs), 4.25(2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.03(1H, bs), 6.56(1H, bs), 6.74(1H, bs), 6.97-7.01(3H, m), 7.18-7.22(3H, m), 7.31-7.58(9H, m).

(4) 6-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサノ酸(0.84 g, 1.3 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.18 ml, 1.6 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.22 ml, 1.3 mmol), トリエチルアミン(0.22 ml, 1.3 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-6-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサノアミド(0.65 g, 67.0 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{44}H_{48}N_2O_6ClF$ として

理論値: C, 70.43; H, 6.05; N, 5.60.

実測値: C, 70.29; H, 6.11; N, 5.52.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 1.52-1.77(6H, m), 2.19(2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.73(1H, bs), 3.95(1H, bs), 4.21(2H, d, $J=6.6$ Hz), 4.46(2H, d, $J=6.2$ Hz), 5.17(1H, bs), 6.07(1H, bs), 6.48(1H, bs), 6.58(1H, s), 6.69(1H, s), 6.98-7.47(15H, m), 7.53-7.58(2H, m).

(5) N-(2-フルオロベンジル)-6-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサノアミド(0.53 g, 0.7 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-6-[N'-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノヘキサノアミド 塩酸塩(0.40 g, 83.3 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{29}H_{35}N_2O_6Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.34; H, 5.64; N, 6.04.

実測値: C, 67.55; H, 5.63; N, 6.00.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.30(2H, bs), 1.53(4H, bs), 2.13(2H, s), 3.74(2H, bs), 4.02(2H, s), 4.96(2H, s), 6.59-6.71(2H, m), 7.14-7.63(18H, m), 8.34(3H, bs).

【0076】実施例9

N-(2-フルオロベンジル)-3-[N'-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイ

ル)]アミノプロピオンアミド 塩酸塩

(1) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.8 g, 8.0 mmol), 3-ブロモプロピオン酸 エチルエステル(2.1 ml, 16 mmol), 炭酸カリウム(1.1 g, 8.0 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合物を60℃で72時間撹拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノプロピオン酸 エチルエステル(1.42 g, 39.6 %)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{23}H_{29}N_2O_6Cl$ として

理論値: C, 61.53; H, 6.51; N, 6.24.

実測値: C, 61.25; H, 6.43; N, 6.37.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.21(3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.45(9H, s), 2.59(2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.47(2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.09(2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.29(2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.93(1H, bs), 6.66(1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.77(1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.82-6.89(2H, m), 6.98-7.05(2H, m), 7.28(1H, t, $J=7.8$ Hz).

(2) 3-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノプロピオン酸 エチルエステル(1.4 g, 3.0 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(0.74 g, 6.0 mmol)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド(1.3 g, 6.0 mmol)を加えた。反応液を室温で3時間撹拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸 エチルエステル(1.52 g, 80.9 %)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{29}H_{35}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.76; H, 6.00; N, 4.39.

実測値: C, 67.95; H, 5.90; N, 4.35.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.22(3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.44(9H, s), 2.73(1H, bs), 2.84(1H, bs), 4.03-4.17(4H, m), 4.23(2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.85(1H, bs), 6.47-6.67(3H, m), 6.96-7.10(2H, m), 7.19-7.27(2H, m), 7.31-7.47(7H, m), 7.54-7.58(2H, m).

【0077】(3) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸 エチルエステル(1.5g, 2.3 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml, 5 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸

性にした後、酢酸エチルで抽出した、抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸 (1.35 g, 97.8%) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{29}N_2O_6Cl$ として

理論値: C, 67.94; H, 5.53; N, 4.66.

実測値: C, 67.56; H, 5.52; N, 4.51.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 2.78-2.92(2H, m), 3.99-4.15(5H, m), 4.98(1H, bs), 6.47-6.56(2H, m), 6.72(1H, s), 6.96-7.08(2H, m), 7.23-7.26(2H, m), 7.35-7.60(2H, m).

(4) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸(0.42 g, 0.70 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.10 ml, 0.90 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.13 ml, 0.90 mmol), トリエチルアミン(0.13 ml, 0.90 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド(10 ml) の混合物を室温で2時間撹拌した、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した、抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド(0.39 g, 79.6 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{41}H_{49}N_3O_6ClF$ として

理論値: C, 67.81; H, 5.69; N, 5.79.

実測値: C, 67.83; H, 5.44; N, 5.59.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 2.51-2.82(2H, m), 4.01-4.34(4H, m), 4.47(2H, d, J=5.6Hz), 4.93(1H, bs), 6.41-6.59(3H, m), 6.88(1H, bs), 6.96-7.08(4H, m), 7.17-7.48(11H, m), 7.53-7.58(2H, m).

(5) N-(2-フルオロベンジル)-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド(0.35 g, 0.50 mmol) の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml) を室温で1時間撹拌した、反応液を減圧下濃縮した、析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド 塩酸塩(0.25 g, 78.1 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{29}N_2O_6Cl_2 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 66.16; H, 5.09; N, 6.43.

実測値: C, 65.98; H, 5.12; N, 6.35.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 2.41-2.79(2H, m), 3.87-4.00(2H, m), 4.28(2H, d, J=4.8Hz), 4.57(2H, s), 6.58(1H, s), 6.72-6.76(1H, m), 7.12-7.20(3H, m), 7.26-7.68

(15H, m), 8.50(2H, bs), 8.60(1H, s).

【0078】実施例10

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(2-アミノエチル)フェノキシ]-3-ピリジル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 3-メトキシフェネチルアミン(21.9 ml, 150 mmol) と 47 % 臭化水素酸(100 ml) の混合物を、加熱還流下に10時間撹拌した、反応液を冷却後、溶媒を減圧下留去して残留物を水に注いだ、得られた混合物に水酸化ナトリウム(6 g, 150mmol) の水溶液(100 ml) を加えて室温で30分間撹拌した、次いで二炭酸ジ-tert-ブチル(32.7 g, 0.15 mmol) のジエチルエーテル溶液(100 ml) を0℃で2時間かけて滴下した、反応混合物を0℃で12時間撹拌した後、ジエチルエーテルで抽出した、抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシフェネチルアミン(33.4 g, 95.3 %) の結晶を得た。

20 融点 84-85℃

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.44(9H, s), 2.72(2H, t, J=6.8Hz), 3.32-3.42(2H, m), 4.65(1H, bs), 6.56(1H, bs), 6.70-6.76(3H, m), 7.11-7.19(1H, m).

(2) 2-クロロ-3-ニトロピリジン(4.76 g, 30 mmol), N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシフェネチルアミン(7.11 g, 30 mmol), 炭酸カリウム(4.14 g, 30mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド(50 ml) の混合物を100℃で12時間撹拌した、反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した、抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、[2-[3-(3-ニトロ-2-ピリジロキシ)フェニル]エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(10.1 g, 92.5 %) の黄色油状物を得た。

元素分析値 $C_{18}H_{21}N_3O_6$ として

理論値: C, 60.16; H, 5.89; N, 11.69.

実測値: C, 60.11; H, 5.98; N, 11.58.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 2.83(2H, t, J=6.6Hz), 3.39(2H, q, J=6.6Hz), 4.60(1H, bs), 7.03-7.19(4H, m), 7.34-7.42(1H, m), 7.32-8.39(2H, m).

40 【0079】(3) [2-[3-(3-ニトロ-2-ピリジロキシ)フェニル]エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(10.1 g, 28 mmol) のエタノール(100 ml) 溶液に5% 炭素担持パラジウム(3.0 g) を添加した、得られる混合物を常温常圧条件下に水素添加した、触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した、[2-[3-(3-アミノ-2-ピリジロキシ)フェニル]エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(7.09 g, 76.9 %) の油状物を得た。

元素分析値 $C_{18}H_{21}N_3O_5 \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 64.75; H, 7.09; N, 12.58.

50

実測値: C, 65.10; H, 6.83; N, 12.22.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 2.80(2H, t, J=7.0Hz), 3.33-3.43(2H, m), 3.92(2H, bs), 4.65(1H, bs), 6.84(1H, dd, J=2.7, 7.7Hz), 6.98-7.06(4H, m), 7.27-7.36(1H, m), 7.56(1H, dd, J=1.5, 4.7Hz).

(4) [2-[3-(3-アミノ-2-ピリジルオキシ)フェニル]エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.3 g, 10 mmol), 4-ブromo酪酸 エチルエステル(2.8 ml, 20mmol), 炭酸カリウム(1.4 g, 10 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合物を60℃で72時間撹拌した, 反応液を冷却後, 水に注ぎ, 酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, 4-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.41 g, 54.4 %)の油状物を得た,

元素分析値 C₂₄H₂₈N₂O₆として

理論値: C, 64.99; H, 7.50; N, 9.47.

実測値: C, 64.80; H, 7.39; N, 9.22.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 1.43(9H, s), 1.94-2.08(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.0Hz), 2.80(2H, t, J=7.0Hz), 3.24(2H, bs), 3.33-3.43(2H, m), 4.11(2H, q, J=7.2Hz), 4.42(1H, bs), 4.65(1H, bs), 6.89-7.02(5H, m), 7.31(1H, t, J=7.9), 7.46(1H, t, J=3.3Hz).

【0080】(5) 4-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.2 g, 5.0mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.2 g, 10 mmol)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド(1.6 g, 7.5 mmol)を加えた, 反応液を室温で5時間撹拌後, 水に注ぎ酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, 4-[N-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.54 g, 81.7 %)の非結晶性固体を得た,

元素分析値 C₃₂H₃₄N₂O₆・1/2H₂Oとして

理論値: C, 70.23; H, 6.69; N, 6.64.

実測値: C, 70.53; H, 6.79; N, 6.70.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.43(9H, s), 1.97-2.12(2H, m), 2.50(2H, t, J=7.4Hz), 2.69(2H, t, J=6.8Hz), 3.27(2H, bs), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 4.50(1H, bs), 6.63(1H, d, J=7.8Hz), 6.96-7.02(2H, m), 7.25-7.31(1H, m), 7.35-7.57(9H, m), 7.63(1H, dd, J=1.8, 7.8Hz), 7.97(1H, dd, J=4.4, 8Hz).

(6) 4-[N-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.4 g, 3.8 mmol)の

テトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(7 ml, 7 mmol)を添加した, 得られた混合物を室温で2時間撹拌した, 反応液に水を加えて, 1規定 塩酸で酸性にした後, 酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して, 4-[N-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(2.19 g, 96.9 %)の非結晶性固体を得た,

10 元素分析値 C₃₂H₃₂N₂O₆・1/2H₂Oとして

理論値: C, 69.52; H, 6.33; N, 6.95.

実測値: C, 69.41; H, 6.26; N, 6.81.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 1.96(2H, bs), 2.55(2H, bs), 3.31(2H, bs), 3.93(1H, bs), 4.20(1H, bs), 4.73(1H, bs), 6.42(1H, s), 6.77-7.06(4H, m), 7.30-7.57(10H, m), 7.98(1H, dd, J=1.7, 4.9Hz).

【0081】(7) 4-[N-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(1.0 g, 1.7 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.23 ml, 2.0 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.28 ml, 2.0 mmol), トリエチルアミン(0.28 ml, 2.0 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間撹拌した, 反応液を水に注ぎ, 酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.92 g, 77.3 %)の非結晶性固体を得た,

30 元素分析値 C₄₂H₄₄N₄O₆・1/2H₂Oとして

理論値: C, 70.87; H, 6.23; N, 7.87.

実測値: C, 70.99; H, 6.12; N, 7.87.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.42(9H, s), 2.05(2H, bs), 2.43-2.47(2H, m), 2.67(2H, t, J=7.0Hz), 3.26(2H, bs), 3.97(1H, bs), 4.11(1H, bs), 4.50(1H, bs), 4.52(2H, d, J=5.4Hz), 6.46(1H, s), 6.56-6.60(1H, m), 6.82(1H, bs), 6.97-7.56(16H, m), 7.67(1H, dd, J=1.8, 7.6Hz), 7.97(1H, dd, J=1.8, 5.0Hz).

40 (8) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェノキシ]-3-ピリジル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.84 g, 1.2 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間撹拌した, 反応液を減圧下濃縮した, 析出した固体をろ取した後, エチルエーテルで洗浄して, N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(2-アミノエチル)フェノキシ]-3-ピリジル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.75g, 92.6 %)の非結晶性固体を得た,

50 元素分析値 C₃₇H₃₈N₄O₆・ClF・H₂Oとして

理論値: C, 67.62; H, 5.83; N, 8.53.

実測値: C, 67.83; H, 5.86; N, 8.46.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.81-1.92(2H, m), 2.27-2.34(2H, m), 2.91-3.05(4H, m), 3.85(2H, bs), 4.29(2H, s), 6.35-6.62(1H, m), 6.87(1H, s), 7.11-7.66(16H, m), 7.94-7.98(2H, m), 8.10(2H, bs), 8.41(1H, bs).

【0082】実施例11

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

(1) 2-フルオロニトロベンゼンとN-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンジルアミンより実施例1の(1), (2)と同様の方法を用いて合成した, (油状物)

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.44(9H, s), 3.78(2H, bs), 4.27(2H, d, J=5.8Hz), 4.88(1H, bs), 6.67-6.78(1H, m), 6.79-7.03(6H, m), 7.25(1H, t, J=7.6Hz).

(2) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(6.3 g, 20 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド(4.4 g, 24 mmol), 酢酸(2ml)とメタノール(50 ml)の混合液を室温で1時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.6 g, 24 mmol)を添加した, その後、室温で1時間攪拌した, 反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して[3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸tert-ブチルエステル(8.40 g, 87.4 %)の油状物を得た,

元素分析値 C₂₁H₂₂N₂O₆・3/4H₂Oとして

理論値: C, 75.36; H, 6.83; N, 5.67.

実測値: C, 75.32; H, 6.86; N, 5.52.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.44(9H, s), 4.29(2H, d, J=5.8Hz), 4.41(2H, s), 4.66(1H, bs), 4.83(1H, bs), 6.61-7.06(7H, m), 7.22-7.60(10H, m).

【0083】(3) [3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(7.7 g, 16 mmol), エチルスクシニルクロリド(2.7 ml, 19 mmol), 炭酸水素ナトリウム(4.0 g, 48 mmol), 酢酸エチル(70 ml)と水(20 ml)の混合液を室温で2時間攪拌した, 反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した, 抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(8.33 g, 85.6 %)の油状物を得た,

元素分析値 C₂₇H₂₈N₂O₆・1/2H₂Oとして

理論値: C, 71.94; H, 6.69; N, 4.53.

実測値: C, 71.75; H, 6.75; N, 4.36.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.43(9H,

s), 2.42-2.75(4H, m), 4.07-4.20(4H, m), 4.73(1H, d, J=14.2Hz), 4.81(1H, bs), 5.07(1H, d, J=14.2Hz), 6.70-6.72(2H, m), 6.86(1H, d, J=8.0Hz), 6.98-7.55(14H, m).

(4) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(7.9 g, 13 mmol)のテトラヒドロフラン(40 ml)とエタノール(40 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(20 ml, 20 mmol)を添加した, 得られた混合物を室温で2時間攪拌した, 反応液に水を加えて、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸 (7.34 g, 97.3 %)の非結晶性固体を得た,

元素分析値 C₂₈H₂₈N₂O₆・1/2H₂Oとして

理論値: C, 71.29; H, 6.32; N, 4.75.

実測値: C, 71.35; H, 6.29; N, 4.66.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 2.50-2.53(2H, m), 2.66-2.69(2H, m), 4.18(2H, d, J=3.8Hz), 4.72-4.85(2H, m), 5.06(1H, d, J=13.2Hz), 6.70(3H, m), 6.84-7.10(3H, m), 7.20-7.55(11H, m).

【0084】(5) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸(1.16 g, 2mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.27 ml, 2.4mmol), シアノリン酸ジエチル(0.35ml, 2.4mmol), トリエチルアミン(0.33ml, 2.4mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した, 反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(1.08 g, 78.8%)の非結晶性固体を得た,

元素分析値 C₃₂H₂₈N₂O₆・1/2H₂Oとして

理論値: C, 72.39; H, 6.22; N, 6.03.

実測値: C, 72.60; H, 6.21; N, 6.01.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.40(9H, s), 2.55(4H, s), 4.17(2H, d, J=3.6Hz), 4.43(2H, d, J=5.2Hz), 5.07(1H, d, J=14.2Hz), 5.11(1H, bs), 6.56(1H, bs), 6.69-6.73(2H, m), 6.85(1H, d, J=8.2Hz), 6.97-7.08(4H, m), 7.19-7.55(14H, m).

(6) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(0.83 g, 1.2mmol)の2規定塩酸 酢酸エチル溶液(20 ml)を室温で1時間攪拌した, 反応液を減圧下濃縮した, 析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-[2-(3-アミノメチル

ルフェノキシ]フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩(0.70 g, 94.6 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{27}H_{25}N_3O_3ClF$ として

理論値: C, 71.20; H, 5.65; N, 6.73.

実測値: C, 71.38; H, 5.76; N, 6.31.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.36-2.49(4H, m), 4.00(2H, s), 4.28(2H, s), 4.48(1H, d, J=14.8Hz), 5.17(1H, d, J=14.8Hz), 6.91(2H, d, J=8.0Hz), 7.10-7.63(19H, m), 8.42(2H, bs).

【0085】実施例12

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)マロンアミド 塩酸塩

(1) [3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(1.4 g, 3.0 mmol), エチルマロニルクロリド(0.58 ml, 4.5 mmol), 炭酸水素ナトリウム(0.76 g, 9.0 mmol), 酢酸エチル(15 ml)と水(5 ml)の混合液を室温で3時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]マロンアミド酸 エチルエステル(1.55 g, 88.8 %)の油状物を得た。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.19-1.33(3H, m), 1.44(9H, s), 3.32(2H, s), 4.07-4.19(4H, m), 4.74(1H, bs), 4.77(1H, d, J=14.7Hz), 5.08(1H, d, J=14.7Hz), 6.67-6.69(1H, d, J=8.4Hz), 6.97-7.55(14H, m).

(2) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]マロンアミド酸 エチルエステル(1.6 g, 2.6 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)とエタノール(5 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml, 5 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で3時間撹拌した。反応液に水を加えて、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]マロンアミド酸 (1.40 g, 95.2 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{27}H_{25}N_3O_6 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 70.94; H, 6.13; N, 4.87.

実測値: C, 71.04; H, 6.05; N, 4.83.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 3.20(1H, d, J=19.4Hz), 3.33(1H, d, J=19.4Hz), 4.16(2H, d, J=5.0Hz), 4.76(1H, bs), 4.97(2H, s), 6.60-6.63(2H, m), 6.83(1H, d, J=8.4Hz), 7.01-7.09(3H, m), 7.19-7.55(11H, m).

【0086】(3) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]マロンアミド酸(0.57 g, 1.0 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.14 ml, 1.2 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.17 ml, 1.2 mmol), トリエチルアミン(0.17 ml, 1.2 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)マロンアミド(0.54 g, 81 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{41}H_{40}N_3O_5F \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 72.60; H, 6.02; N, 6.20.

実測値: C, 72.62; H, 5.98; N, 6.10.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 3.23(2H, s), 4.15(2H, d, J=4.4Hz), 4.51(2H, d, J=5.8Hz), 4.85(1H, d, J=14.4Hz), 4.89(1H, bs), 5.01(1H, d, J=14.4Hz), 6.63-6.67(2H, m), 6.82(1H, d, J=8.0Hz), 6.94-7.06(5H, m), 7.16-7.56(13H, m), 8.45(1H, bs).

(4) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)マロンアミド(0.47 g, 0.70 mmol)の2規定塩酸 酢酸エチル溶液(20 ml)を室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)マロンアミド 塩酸塩(0.37 g, 88 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{27}H_{25}N_3O_3ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.84; H, 5.54; N, 6.79.

実測値: C, 69.47; H, 5.39; N, 6.59.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 3.07(1H, d, J=15.4Hz), 3.28(1H, d, J=15.4Hz), 4.00(2H, s), 4.28(2H, s), 4.49(1H, d, J=15.2Hz), 5.22(1H, d, J=15.2Hz), 6.91-6.97(2H, m), 7.06-7.65(19H, m), 8.46(2H, bs).

【0087】実施例13

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)グルタルアミド 塩酸塩

(1) [3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(1.4 g, 3.0 mmol), エチルグルタルクロリド(0.56 ml, 3.6 mmol), 炭酸水素ナトリウム(0.76 g, 9.0 mmol), 酢酸エチル(15 ml)と水(5 ml)の混合液を室温で3時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(te

tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]グルタルアミド酸 エチルエステル(1.33 g, 71.5 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 1.43(9H, s), 1.92-1.99(2H, m), 4.87(1H, bs), 5.06(1H, d, J=4.3Hz), 6.68-6.71(2H, m), 6.84(1H, d, J=8.0Hz), 6.99-7.06(3H, m), 7.18-7.56(12H, m)。

(2) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]グルタルアミド酸 エチルエステル(1.6 g, 2.6 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)とエタノール(5 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml, 5 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で3時間撹拌した。反応液に水を加えて、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]グルタルアミド酸 (1.14 g, 91.9 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₂₈H₂₈N₂O₆・1/2H₂Oとして

理論値: C, 71.62; H, 6.51; N, 4.64。

実測値: C, 71.80; H, 6.33; N, 4.51。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 1.87-2.54(6H, m), 4.22-4.28(2H, m), 4.73(1H, d, J=13.9Hz), 5.17(1H, d, J=13.9Hz), 6.68-6.81(2H, m), 6.98-7.02(3H, m), 7.24-7.59(12H, m)。

【0088】(3) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]グルタルアミド酸(0.57 g, 1.0 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.14 ml, 1.2 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.17 ml, 1.2 mmol), トリエチルアミン(0.17 ml, 1.2 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)グルタルアミド(1.14 g, 91.9 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₄H₃₄N₂O₆・1/2H₂Oとして

理論値: C, 72.66; H, 6.38; N, 5.91。

実測値: C, 72.56; H, 6.23; N, 5.91。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.41(9H, s), 1.90-2.01(4H, m), 2.19-2.28(4H, m), 4.17(2H, d, J=5.4Hz), 4.43(2H, d, J=5.8Hz), 4.67(1H, d, J=14.2Hz), 5.05(1H, bs), 5.09(1H, d, J=14.2Hz), 6.26(1H, bs), 6.68-6.71(2H, m), 6.85(1H, d, J=8.2Hz), 6.97-7.10(5H, m), 7.18-7.56(13H, m)。

(4) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシ

カルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)グルタルアミド(0.47 g, 0.7mmol)の2規定塩酸酢酸エチル溶液(20 ml)を室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した結晶をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)グルタルアミド塩酸塩(0.33 g, 86.8 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₂₈H₂₈N₂O₆ClF・H₂Oとして

理論値: C, 69.55; H, 5.99; N, 6.40。

実測値: C, 69.63; H, 5.89; N, 6.33。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.76-1.87(2H, m), 2.10-2.16(4H, m), 3.99(2H, s), 4.25(2H, d, J=4.4Hz), 4.51(1H, d, J=15.1Hz), 5.14(1H, d, J=15.1Hz), 6.83-6.90(2H, m), 7.11-7.63(18H, m), 8.32-8.43(3H, m)。

【0089】実施例14

N-[2-[3-(2-アミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド塩酸塩

(1) 4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン(7.0 g, 40 mmol), N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシフェネチルアミン(9.5 g, 40 mmol), 炭酸カリウム(5.5g, 40 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(100 ml)の混合物を100℃で12時間撹拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(15.2 g, 96.6 %)の油状物を得た。

元素分析値 C₂₄H₂₄N₂O₆Clとして

理論値: C, 58.09; H, 5.39; N, 7.13。

実測値: C, 57.93; H, 5.42; N, 6.84。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 2.82(2H, t, J=7.2Hz), 3.38(2H, q, J=7.2Hz), 4.58(1H, bs), 6.92-6.96(3H, m), 7.08(1H, d, J=7.6Hz), 7.15(1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.18(1H, m), 7.94(1H, d, J=8.8Hz)。

(2) 2-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(14.7 g, 37.5 mmol)の酢酸エチル(300 ml)溶液に5%炭素担持パラジウム(4.5 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取して2-[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(13.6 g, 100 %)の固体を得た。

元素分析値 C₂₄H₂₄N₂O₆Clとして

理論値: C, 62.89; H, 6.39; N, 7.72。

実測値: C, 62.79; H, 6.51; N, 7.48。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 2.77(2H, t, J=7.0Hz), 3.31-3.39(2H, m), 4.10(2H, bs), 4.59(1H, bs), 6.76-6.85(4H, m), 6.90-6.96(2H, m), 7.21-7.30(1H,

m).

【0090】(3) 2-[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.6 g, 10 mmol), 4-フェニルベンジルクロリド(2.0 g, 10 mmol), 炭酸カリウム(1.0 g, 7.5 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合液を室温で12時間撹拌した後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロフェノキシ]フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.14g, 40.5 %)のプリズム晶を得た。

融点 108-109°C

元素分析値 $C_{22}H_{23}N_2O_5Cl$ として

理論値: C, 72.65; H, 6.29; N, 5.29.

実測値: C, 72.93; H, 6.01; N, 5.36.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 2.78(2H, t, J=7.1 Hz), 3.36(2H, q, J=7.1 Hz), 4.40(2H, d, J=5.2 Hz), 4.54(1H, bs), 4.68(1H, bs), 6.62(1H, d, J=8.8 Hz), 6.80(1H, d, J=2.2 Hz), 6.85-6.92(2H, m), 6.95(2H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.23-7.48(6H, m), 7.55-7.60(4H, m).

(4) 2-[3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロフェノキシ]フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.7 g, 7.0 mmol), エチルスクシニルクロリド(1.5 ml, 10.5 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.28 g, 10.5 mmol)とテトラヒドロフラン(30 ml)の混合液を室温で12時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(4.38 g, 95.2 %)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{28}H_{34}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.51; H, 6.35; N, 4.20.

実測値: C, 68.48; H, 6.52; N, 4.00.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.25(3H, t, J=7.0 Hz), 1.43(9H, s), 2.40-2.76(6H, m), 3.27-3.30(2H, m), 4.07-4.19(2H, m), 4.60(1H, bs), 4.73(1H, d, J=14.6 Hz), 5.05(1H, d, J=14.6 Hz), 6.64-6.67(2H, m), 6.77(1H, d, J=2.2 Hz), 6.97-7.04(3H, m), 7.08-7.59(10H, m).

【0091】(5) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(3.9 g, 6.0 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(12 ml, 12 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応液に水を加えて、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、

無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸 (3.75 g, 99.5 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{28}H_{27}N_2O_6Cl \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 68.24; H, 5.97; N, 4.42.

実測値: C, 68.27; H, 5.96; N, 4.46.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 2.29-2.70(6H, m), 3.20-3.42(2H, m), 4.52(2H, d, J=14.6 Hz), 4.71(1H, bs), 4.74(1H, d, J=14.6 Hz), 6.30(1H, bs), 6.68-7.10(5H, m), 7.26-7.59(11H, m).

(6) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]スクシンアミド酸(1.3 g, 2.0 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.27 ml, 2.4 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.33 ml, 2.4 mmol), トリエチルアミン(0.33 ml, 2.4 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物を室温で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(1.10 g, 74.8 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{34}H_{33}N_3O_6ClF$ として

理論値: C, 70.15; H, 5.89; N, 5.71.

実測値: C, 70.09; H, 5.82; N, 5.50.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.41(9H, s), 2.41-2.73(6H, m), 3.26-3.29(2H, m), 4.46(2H, d, J=6.0 Hz), 4.65-4.78(2H, m), 5.01(1H, d, J=13.6 Hz), 6.46(1H, bs), 6.62-6.74(3H, m), 7.00-7.08(5H, m), 7.18-7.58(12H, m).

(7) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(0.74 g, 1.0 mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した結晶をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-[3-(2-アミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩(0.66 g, 98.5 %)のプリズムを得た。

融点 123-125°C

元素分析値 $C_{28}H_{27}N_3O_6Cl_2F$ として

理論値: C, 67.86; H, 5.39; N, 6.25.

実測値: C, 67.55; H, 5.59; N, 6.29.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 2.30-2.52(4H, m), 2.88-3.09(4H, m), 4.36(2H, s), 4.55(1H, d, J=14.8 Hz), 5.12(1H, d, J=14.8 Hz).

8 Hz), 6.79-6.87 (2H, m), 6.94-7.63 (18H, m), 8.04 (2H, bs), 8.42 (1H, bs).

【0092】実施例15

N-[2-(4-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩

(1) 2-フルオロニトロベンゼン(1.1 g, 10 mmol), p-ヒドロキシフェニル酢酸 メチルエステル(1.7 g, 10 mmol)と炭酸カリウム(1.4 g, 10 mmol)の混合物を140℃で1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈して水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に濃縮して、4-(2-ニトロフェノキシ)フェニル酢酸メチルエステル(2.78 g, 96.9%)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.67(2H, s), 3.70(3H, s), 6.99(2H, d, J=8.0Hz), 7.02(1H, d, J=8.0Hz), 7.19(1H, t, J=8.0Hz), 7.28(2H, d, J=8.4Hz), 7.50(1H, t, J=8.0Hz), 7.94(1H, d, J=8.0Hz).

(2) 4-(2-ニトロフェノキシ)フェニル酢酸 メチルエステル(2.7 g, 9.3 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)とメタノール(150 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(41.7 ml, 41.7 mmol)を添加した。得られた混合物を40℃で1時間撹拌した。反応液に水と硫酸水素化カリウム(5.68 g, 41.7 mmol)を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、得られた固体を酢酸エチルヘキサンから再結晶することにより 4-(2-ニトロフェノキシ)フェニル酢酸 (1.83 g, 71.8%)の結晶を得た。

融点 109-111℃

元素分析値 C₁₄H₁₁NO₅として

理論値: C, 61.54; H, 4.06; N, 5.13.

実測値: C, 61.54; H, 4.08; N, 5.03.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.62(2H, s), 7.01(2H, d, J=8.8Hz), 7.04(1H, d, J=8.2Hz), 7.20(1H, t, J=8.2Hz), 7.30(2H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, t, J=8.2Hz), 7.92(1H, d, J=8.2Hz).

【0093】(3) [4-(2-ニトロフェノキシ)フェニル]酢酸(0.42 g, 1.5 mmol)のtert-ブタノール(4 ml)溶液にジフェニルホスホリルアジド(0.398 ml, 1.85 mmol)を添加した。反応混合物を室温で撹拌した後、90℃で2時間撹拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、1規定 水酸化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチルヘキサンから再結晶して[4-(2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(0.128 g, 24.2%)の結晶を得た。

融点 89-90℃

元素分析値 C₁₈H₁₅NO₅として

理論値: C, 62.78; H, 5.85; N, 8.13.

実測値: C, 62.71; H, 5.77; N, 8.43.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.47(9H, s), 4.30(2H, d, J=6.4Hz), 4.85(1H, bs), 6.98-7.03(3H, m), 7.20(1H, t, J=7.6Hz), 7.30(2H, t, J=8.6Hz), 7.50(1H, d, J=7.6Hz), 7.95(1H, d, J=7.6Hz).

(4) [4-(2-ニトロフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(1.43 g, 4.15 mmol)のエタノール(20 ml)溶液に10% 炭素担持パラジウム(0.2 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。[4-(2-アミノフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(1.13 g, 86.9%)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45(9H, s), 3.78(2H, bs), 4.25(2H, d, J=5.8Hz), 4.84(1H, bs), 6.66-7.35(8H, m).

【0094】(5) [4-(2-アミノフェノキシ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.10 g, 6.66 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド(1.21 g, 6.66 mmol), 酢酸(0.458ml)とエタノール(30 ml)の混合液を室温で30分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.8 g, 10 mmol)を添加した。60℃で1時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.8g, 10 mmol)を更に添加して、60℃で1時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して[4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(0.488 g, 15.3%)の結晶を得た。

融点 138-140℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46(9H, s), 4.27(2H, d, J=5.8Hz), 4.42(2H, d, J=5.8Hz), 4.65(1H, t, J=5.8Hz), 4.80(1H, bs), 6.62-7.60(17H, m).

(6) [4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェノキシ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(0.411 g, 0.855 mmol)の酢酸エチル(5 ml)溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(5.14 ml, 5.14 mmol)とエチルスクシニルクロリド(0.357 g, 2.17 mmol)を添加した。室温で1時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(0.426 g, 81.9%)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.28(3H, t, J=7.0Hz), 1.47(9H, s), 2.46-2.76(4H, m), 4.13(2H, q, J=7.0Hz), 4.23(2H, d, J=6.6Hz), 4.78(1H, d, J=14.2Hz), 4.80(1H, bs), 5.04(1H, d, J=14.2Hz), 6.73-7.55(17H, m).

【0095】(7) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸 エチルエステル(0.37 g, 0.61

mmol) のテトラヒドロフラン(4 ml)とメタノール(12 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(2.71 ml, 2.71 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で2時間撹拌した。反応液に水と硫酸水素カリウム(0.37 g, 2.7 mmol)を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸(0.35 g, 99.4%)の非結晶性固体を得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46(9H, s), 2.46-2.71(4H, m), 4.22(2H, d, J=5.6Hz), 4.78(1H, d, J=14.6Hz), 4.82(1H, bs), 5.05(1H, d, J=14.6Hz), 6.71-7.55(17H, m).

(8) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]スクシンアミド酸(0.25 g, 0.43mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.0542 ml, 0.474 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.0774 ml, 0.517mmol), トリエチルアミン(0.0721 ml, 0.517 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(3 ml)の混合物を室温で12時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(50 mg, 17%)の非結晶性固体を得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45(9H, s), 2.47-2.62(4H, m), 4.21(2H, d, J=5.8Hz), 4.46(2H, d, J=6.0Hz), 4.75(1H, d, J=14.4Hz), 4.85(1H, bs), 5.01(1H, d, J=14.4Hz), 6.71-7.54(22H, m).

【0096】(9) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド(50 mg, 0.073mmol)の2規定 塩酸 酢酸エチル溶液(2 ml)を室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮してN-[2-(4-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-ビフェニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド 塩酸塩(23 mg, 45%)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.06-2.30(4H, m), 3.75-3.83(3H, m), 4.08(2H, d, J=6.0Hz), 4.30(1H, d, J=15.0Hz), 4.90(1H, d, J=15.0Hz), 6.63-7.42(21H, m), 8.20(3H, bs).

【0097】下記実施例において HPLC は以下の条件により測定した。

測定機器: 島津製作所 LC-10Avp システム

カラム: CAPCELL PAK C18UG120, S-3 μm, 2.0 X 50 mm

溶媒: A 液; 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、B 液;

0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル: 0.00 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10), 4.00 分 (A 液/ B 液 = 5 / 95), 5.50 分 (A

液/ B 液 = 5 / 95), 5.51 分 (A 液/ B 液 = 90 / 1

0), 8.00 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10)

注入量: 2 μl、 流速: 0.5 ml / min

検出法: UV 220 nm

下記実施例においてマスペクトル (MASS) は以下の条件により測定した。

測定機器: マイクロマス社 プラットホーム II

イオン化法: 大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization: APCI)

【0098】実施例16

1N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-ベンジルスクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

1) p-ニトロフェノキシカルボニルワング

p-ヒドロキシメチルフェノキシメチルポリスチレン (以下 ワング と略す) (ポリマーラボラトリーズ社、250-300 μm, 1.7 mmol / g) (1.00 g, 1.7 mmol)をジクロロメタン (15 ml) とピリジン (1.65 ml) の混合溶液に懸濁後、p-ニトロフェニルクロロホルメート (1.03 g, 5.11 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.86 ml, 5.11 mmol) を添加した。これらの混合物を室温で20 時間撹拌後、溶媒をろ去した。得られた樹脂を N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ3回ずつ洗浄後、減圧下乾燥してp-ニトロフェノキシカルボニルワング (1.44 g) を得た。

元素分析実測値: N, 1.77 より樹脂1g 当たりの担持量 1.26 mmol/g を求めた。

IR (KBr): 1767 cm⁻¹

2) 3-(2-ニトロフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル

30 p-ニトロフェノキシカルボニルレジン (1.35 g, 1.70 mmol)、3-(2-ニトロフェノキシ)ベンジルアミン (1.16 g, 4.75 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.8 ml, 4.75 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で 67 時間撹拌後、溶媒をろ去した。得られた樹脂を N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ3回ずつ洗浄後、減圧下乾燥して3-(2-ニトロフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (1.5 g)を得た。得られた3-(2-ニトロフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (5 beads)をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 50 μl) で処理して樹脂から3-(2-ニトロフェノキシ)ベンジルアミンを切り出し、HPLC 分析を行った。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 92 % (保持時間: 2.271 分)

【0099】3) 3-(2-アミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル

3-(2-ニトロフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (1.3 g, 1.4mmol) を 2 M 塩化ナトリウム N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (20 ml) に懸濁して 14

時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ3回ずつ洗浄後、減圧下乾燥して3-(2-アミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (1.4 g)を得た。得られた3-(2-アミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (5 beads)をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 50 μ l) で処理して樹脂から3-(2-アミノフェノキシ)ベンジルアミンを切り出し、HPLC 分析を行った。HPLC 分析 (220 nm): 純度 94 % (保持時間: 0.642 分)

4) 3-(2-ベンジルアミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル

3-(2-アミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (100 mg, 0.11 mmol) を 1% 酢酸含有 N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (3 ml) に懸濁後、ベンズアルデヒド (0.56 ml, 5.5 mmol) を添加して室温で1時間攪拌した。さらに、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (346 mg, 55 mmol) を添加し、室温で 15 時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を1% 酢酸含有 N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ3回ずつ洗浄後、減圧下乾燥して3-(2-ベンジルアミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (100 mg) を得た。得られた3-(2-ベンジルアミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 50 μ l) で処理して樹脂から3-(2-ベンジルアミノフェノキシ)ベンジルアミンを切り出し、HPLC分析 およびマスマススペクトル測定を行った。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 93 % (保持時間: 2.772 分)

MASS (APCI⁺): 303 (M-1)

【0100】5) N-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸 エチルエステル

3-(2-ベンジルアミノフェノキシ)ベンジルカルバミン酸 ワングエステル (200 mg, 0.22 mmol)、エチルスクシンクロリド (362 mg, 2.2 mmol)、ピリジン (348 mg, 4.4 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) の混合物を室温で 15 時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂をN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド-水 (1:1) 混合溶液、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ3回ずつ洗浄後、減圧下乾燥してN-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸 エチルエステル (200 mg) を得た。得られたN-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸 エチルエステル (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 50 μ l) で処理して樹脂からN-ベンジル-N-[2-(3-アミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸

エチルエステルを切り出し、HPLC分析 およびマスマススペクトル測定を行った。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 90 % (保持時間: 2.984 分)

MASS (APCI⁺): 433 (M+1)

6) N-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸

N-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸 エチルエステル (200 mg, 0.22 mmol)、1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (2.2 ml, 2.2 mmol)、テトラヒドロフラン (2.2 ml) の混合物を室温で 17 時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂をテトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン-酢酸 (1:1) 混合溶液、テトラヒドロフラン-水 (1:1) 混合溶液、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ3回ずつ洗浄後、減圧下乾燥してN-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸 (200 mg) を得た。得られたN-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸 (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 50 μ l) で処理して樹脂からN-ベンジル-N-[2-(3-アミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸を切り出し、HPLC分析およびマスマススペクトル測定を行った。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 92 % (保持時間: 2.623 分)

MASS (APCI⁺): 405 (M+1)

【0101】7) N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-ベンジルスクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

N-ベンジル-N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニルスクシンアミド酸 (100 mg)、ベンジルアミン (0.12 ml, 1.1 mmol)、BOP 試薬 (487mg, 1.1 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.19 ml, 1.1 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) の混合物を室温で 17 時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂をN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド-水 (1:1) 混合溶液、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノールでそれぞれ3回ずつ洗浄後、減圧下乾燥して N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-ベンジルスクシンアミド (100mg) を得た。得られたN-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-ベンジルスクシンアミド (47 mg) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 1 ml) で処理してN-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-ベンジルスクシンアミド トリフルオロ酢酸塩 (15 mg) を得た。

HPLC 分析 (220 nm): 純度 91 % (保持時間: 3.022 分)

MASS (APCI⁺) : 494 (M+1)

¹H-NMR(CDC13) δ : 2.40-2.60 (4H, m), 3.83 (2H, s), 4.37 (2H, d, J=5.8Hz), 4.55 (1H, d, J=14.4 Hz), 5.17 (1H, 14.4Hz), 6.60-6.70 (1H, m), 6.70-7.30 (1H, m).

実施例16と同様にして以下の化合物を製造した。

【0102】実施例17

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 26 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 87 % (保持時間 : 3.189 分)

MASS (APCI⁺) : 512 (M+1)

実施例18

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(2,6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 25 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 88 % (保持時間 : 3.186 分)

MASS (APCI⁺) : 530 (M+1)

【0103】実施例19

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸

塩収量 : 25 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 89 % (保持時間 : 3.261 分)

MASS (APCI⁺) : 530 (M+1)

実施例20

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 25 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 86 % (保持時間 : 3.369 分)

MASS (APCI⁺) : 562 (M+1)

【0104】実施例21

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(4-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 86 % (保持時間 : 3.160 分)

MASS (APCI⁺) : 524 (M+1)

実施例22

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-[2-(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 28 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 86 % (保持時間 : 3.490 分)

MASS (APCI⁺) : 576 (M+1), 578 (M+3)

【0105】実施例23

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 26 mg

10 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 88 % (保持時間 : 3.374 分)

MASS (APCI⁺) : 544 (M+1)

実施例24

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 25 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 81 % (保持時間 : 3.296 分)

20 MASS (APCI⁺) : 520 (M+1)

【0106】実施例25

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(3-ピリジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 28 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 84 % (保持時間 : 2.497 分)

MASS (APCI⁺) : 495 (M+1)

実施例26

30 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 79 % (保持時間 : 3.309 分)

MASS (APCI⁺) : 520 (M+1)

【0107】実施例27

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 28 mg

40 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 85 % (保持時間 : 3.011 分)

MASS (APCI⁺) : 549 (M+1)

実施例28

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-ベンジル-N'-[2-(1-ピロリジノエチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 27 mg

50 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 71 % (保持時間 : 3.548 分)

分)

MASS (APCI⁺): 501 (M+1)

【0108】実施例29

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 8.7 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.74 2 分)

MASS (APCI⁺): 604 (M+1)

実施例30

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(2,6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 7.9 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.73 6 分)

MASS (APCI⁺): 622 (M+1)

【0109】実施例31

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 8.8 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.77 8 分)

MASS (APCI⁺): 604 (M+1)

実施例32

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 11 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.864 分)

MASS (APCI⁺): 654 (M+1)

【0110】実施例33

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(2-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.6 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.15 4 分)

MASS (APCI⁺): 616 (M+1)

実施例34

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-[2-(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 10 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.36 7 分)

MASS (APCI⁺): 668 (M+1), 670 (M+3)

【0111】実施例35

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 11 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.87 3 分)

MASS (APCI⁺): 636 (M+1)

実施例36

10 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 10 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.813 分)

MASS (APCI⁺): 612 (M+1)

【0112】実施例37

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(2-ピリジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 7.1 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.147 分)

MASS (APCI⁺): 587 (M+1)

実施例38

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 9.1 mg

30 HPLC 分析 (220 nm): 純度 98 % (保持時間: 3.392 分)

MASS (APCI⁺): 612 (M+1)

【0113】実施例39

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 7.8 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.824 分)

MASS (APCI⁺): 641 (M+1)

実施例40

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-フェノキシベンジル)-N'-[2-(1-ピロリジノエチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.5 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 98 % (保持時間: 3.175 分)

MASS (APCI⁺): 593 (M+1)

【0114】実施例41

50 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert

105

-ブチルベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 21 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 77 % (保持時間: 3.596 分)

MASS (APCI⁺): 568 (M+1)

実施例42

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(2,6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 24 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 80 % (保持時間: 3.601 分)

MASS (APCI⁺): 586 (M+1)

【0115】実施例43

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 21 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 72 % (保持時間: 3.640 分)

MASS (APCI⁺): 586 (M+1)

実施例44

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 23 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 82 % (保持時間: 3.739 分)

【0116】実施例45

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(4-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 20 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 75 % (保持時間: 3.568 分)

MASS (APCI⁺): 580 (M+1)

実施例46

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(2-(2,4-ジクロロフェネチル))スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 23 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 85 % (保持時間: 3.868 分)

MASS (APCI⁺): 632 (M+1), 634 (M+3)

【0117】実施例47

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 22 mg

106

HPLC 分析 (220 nm): 純度 86 % (保持時間: 3.741 分)

MASS (APCI⁺): 600 (M+1)

実施例 48

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 22 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 71 % (保持時間: 3.688 分)

MASS (APCI⁺): 576 (M+1)

【0118】実施例49

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(3-ピリジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 24 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 78 % (保持時間: 2.963 分)

MASS (APCI⁺): 551 (M+1)

実施例50

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 22 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 72 % (保持時間: 3.694 分)

MASS (APCI⁺): 576 (M+1)

【0119】実施例51

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 25 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 81 % (保持時間: 3.436 分)

MASS (APCI⁺): 605 (M+1)

実施例52

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-(2-(1-ピロリジノエチル))スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 7.4 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.004 分)

MASS (APCI⁺): 557 (M+1)

【0120】実施例53

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 19 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 80 % (保持時間: 3.388 分)

107

MASS (APCI⁺) : 562 (M+1)

実施例54

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(2,6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 20 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 80 % (保持時間 : 3.390 分)

MASS (APCI⁺) : 580 (M+1)

【0121】実施例55

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 20 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 77 % (保持時間 : 3.445 分)

MASS (APCI⁺) : 580 (M+1)

実施例56

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 74 % (保持時間 : 3.544 分)

MASS (APCI⁺) : 612 (M+1)

【0122】実施例57

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(4-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 19 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 80 % (保持時間 : 3.357 分)

MASS (APCI⁺) : 574 (M+1)

実施例58

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-[2-(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 79 % (保持時間 : 3.662 分)

MASS (APCI⁺) : 626 (M+1), 628 (M+3)

【0123】実施例59

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 76 % (保持時間 : 3.554 分)

MASS (APCI⁺) : 594 (M+1)

実施例60

108

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 76 % (保持時間 : 3.481 分)

MASS (APCI⁺) : 570 (M+1)

【0124】実施例61

10 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(3-ピリジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 25 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 76 % (保持時間 : 2.723 分)

MASS (APCI⁺) : 587 (M+1)

実施例62

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 73 % (保持時間 : 3.494 分)

MASS (APCI⁺) : 570 (M+1)

【0125】実施例63

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 26 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 68 % (保持時間 : 3.209 分)

MASS (APCI⁺) : 599 (M+1)

実施例64

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(1-ナフチルメチル)-N'-[2-(1-ピロリジノエチル)]スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 24 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 68 % (保持時間 : 2.763 分)

MASS (APCI⁺) : 551 (M+1)

40 【0126】実施例65

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 29 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 76 % (保持時間 : 2.899 分)

MASS (APCI⁺) : 569 (M+1)

実施例66

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(2,6-ジフルオロベンジル)スク

50

109

シンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 30 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 75 % (保持時間: 2.903 分)

MASS (APCI⁺): 587 (M+1)

【0127】実施例67

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(3,4-ジフルオロベンジル) スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 29 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 76 % (保持時間: 2.976 分)

MASS (APCI⁺): 587 (M+1)

実施例68

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル) スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 29 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 75 % (保持時間: 3.100 分)

MASS (APCI⁺): 619 (M+1)

【0128】実施例69

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(4-メトキシベンジル) スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 25 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 75 % (保持時間: 2.865 分)

MASS (APCI⁺): 581 (M+1)

実施例70

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-[2-(2,4-ジクロロフェネチル)] スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 30 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 82 % (保持時間: 3.229 分)

MASS (APCI⁺): 633 (M+1), 635 (M+3)

【0129】実施例71

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(1-ナフチルメチル) スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 29 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 79 % (保持時間: 3.106 分)

MASS (APCI⁺): 601 (M+1)

実施例72

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(1-インダニル) スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 21 mg

110

HPLC 分析 (220 nm): 純度 77 % (保持時間: 3.004 分)

MASS (APCI⁺): 576 (M+1)

【0130】実施例73

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(3-ピリジルメチル) スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 28 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 83 % (保持時間: 2.237 分)

MASS (APCI⁺): 552 (M+1)

実施例74

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ) スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 27 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 74 % (保持時間: 3.028 分)

MASS (APCI⁺): 577 (M+1)

20 【0131】実施例75

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-(4-フェニルピペラジノ) スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 32 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 78 % (保持時間: 2.723 分)

MASS (APCI⁺): 606 (M+1)

実施例76

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-アセトアミドベンジル)-N'-[2-(1-ピロリジノエチル)] スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 29 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 74 % (保持時間: 2.283 分)

MASS (APCI⁺): 558 (M+1)

【0132】実施例77

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル) スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

40 収量: 9.5 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.297 分)

MASS (APCI⁺): 537 (M+1)

実施例78

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シアノベンジル)-N'-(2,6-ジフルオロベンジル) スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 12 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.297 分)

50 分)

MASS (APCI⁺) : 555 (M+1)

【0133】実施例79

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シア
ノベンジル)-N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンア
ミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.6 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 : 3.36
0 分)

MASS (APCI⁺) : 555 (M+1)

実施例80

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シア
ノベンジル)-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スク
シンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 12 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 91 % (保持時間 : 3.481
分)

MASS (APCI⁺) : 587 (M+1)

【0134】実施例81

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シア
ノベンジル)-N'-(2-メトキシベンジル)スクシンアミド
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.5 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 : 3.355
分)

MASS (APCI⁺) : 549 (M+1)

実施例82

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シア
ノベンジル)-N'-[2-(2,4-ジクロロフェネチル)]スクシ
ンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 97 % (保持時間 : 3.614
分)

MASS (APCI⁺) : 601 (M+1), 603 (M+3)

【0135】実施例83

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シア
ノベンジル)-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 93 % (保持時間 : 3.500
分)

MASS (APCI⁺) : 569 (M+1)

実施例84

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シア
ノベンジル)-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリ
フルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 : 3.41
2 分)

MASS (APCI⁺) : 545 (M+1)

【0136】実施例85

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シア
ノベンジル)-N'-(2-ピリジルメチル)スクシンアミド
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.8 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 : 2.66
4 分)

MASS (APCI⁺) : 520 (M+1)

実施例86

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シア
ノベンジル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)
スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 : 3.438
分)

MASS (APCI⁺) : 545 (M+1)

【0137】実施例87

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シア
ノベンジル)-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミ
ド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 12 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 : 3.16
3 分)

MASS (APCI⁺) : 574 (M+1)

実施例88

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(4-シア
ノベンジル)-N'-[2-(1-ピロリジノエチル)]スクシンア
ミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.7 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 : 2.682
分)

MASS (APCI⁺) : 525 (M+1)

【0138】実施例89

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-
トリメトキシベンジル)-N'-(2-フルオロベンジル)スク
シンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 9.0 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間 : 3.331
分)

MASS (APCI⁺) : 601 (M+1)

40 実施例90

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-
トリメトキシベンジル)-N'-(2,6-ジフルオロベンジル)
スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 10 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間 : 3.329
分)

MASS (APCI⁺) : 620 (M+1)

【0139】実施例91

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-
トリメトキシベンジル)-N'-(3,4-ジフルオロベンジル)

50

113

スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 11 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 97 % (保持時間: 3.369 分)

MASS (APCI⁺): 620 (M+1)

実施例92

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 8.7 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.509 分)

MASS (APCI⁺): 652 (M+1)

【0140】実施例93

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-N'-(2-メトキシベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 3.9 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 98 % (保持時間: 3.359 分)

MASS (APCI⁺): 614 (M+1)

実施例94

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-N'-(2-(2,4-ジクロロフェネチル))スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 9.6 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 98 % (保持時間: 3.629 分)

MASS (APCI⁺): 666 (M+1), 668 (M+3)

【0141】実施例95

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 11 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 96 % (保持時間: 3.511 分)

MASS (APCI⁺): 634 (M+1)

実施例96

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.4 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 97 % (保持時間: 3.397 分)

MASS (APCI⁺): 610 (M+1)

【0142】実施例97

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-N'-(2-ピリジルメチル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 5.5 mg

114

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 2.666 分)

MASS (APCI⁺): 585 (M+1)

実施例98

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 5.9 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 94 % (保持時間: 3.421 分)

MASS (APCI⁺): 610 (M+1)

【0143】実施例99

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 7.3 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.152 分)

MASS (APCI⁺): 639 (M+1)

20 実施例100

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-N'-(2-(1-ピロリジノエチル))スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 5.1 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 98 % (保持時間: 2.721 分)

MASS (APCI⁺): 591 (M+1)

【0144】実施例101

30 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 9.5 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.774 分)

MASS (APCI⁺): 600 (M+1)

実施例102

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(2,6-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

40 収量: 10 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.775 分)

MASS (APCI⁺): 618 (M+1)

【0145】実施例103

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フルオレニルメチル)-N'-(3,4-ジフルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 11 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.882 分)

50

115

MASS (APCI⁺) : 618 (M+1)

実施例104

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フル
オレニルメチル)-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)
スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 12 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 : 3.902 分)

MASS (APCI⁺) : 650 (M+1)

【0146】実施例105

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フル
オレニルメチル)-N'-(2-メトキシベンジル)スクシンア
ミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.0 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 : 3.794 分)

MASS (APCI⁺) : 612 (M+1)

実施例106

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フル
オレニルメチル)-N'-(2-(2,4-ジクロロフェネチル)]ス
クシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 13 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 : 4.011 分)

MASS (APCI⁺) : 664 (M+1), 666 (M+3)

【0147】実施例107

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フル
オレニルメチル)-N'-(1-ナフチルメチル)スクシンアミ
ド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.6 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 : 3.916 分)

MASS (APCI⁺) : 632 (M+1)

実施例108

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フル
オレニルメチル)-N'-(1-インダニル)スクシンアミド
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 : 3.85 8 分)

MASS (APCI⁺) : 608 (M+1)

【0148】実施例109

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フル
オレニルメチル)-N'-(2-ピリジルメチル)スクシンアミ
ド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 13 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 : 3.17 6 分)

MASS (APCI⁺) : 583 (M+1)

実施例110

116

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フル
オレニルメチル)-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリ
ノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 97 % (保持時間 : 3.867 分)

MASS (APCI⁺) : 608 (M+1)

【0149】実施例111

10 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フル
オレニルメチル)-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシン
アミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 96 % (保持時間 : 3.610 分)

MASS (APCI⁺) : 637 (M+1)

実施例112

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-(2-フル
オレニルメチル)-N'-(2-(1-ピロリジノエチル)]スクシ
ンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 13 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 : 3.17 9 分)

MASS (APCI⁺) : 589 (M+1)1

【0150】実施例113

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-
メチルフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)ス
クシンアミド トリフルオロ酢酸塩

30 N-(4-プロモベンジル)-N-[2-(3-ワングカルボニルアミ
ノメチル)フェノキシ]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシ
ンアミド酸 (50 mg) の DMF (4 ml) 懸濁液に2-メチル
フェニルボロン酸 (55 mg)、テトラキス(トリフェニル
フォスフィン)パラジウム(0) (6.3 mg)、2M 炭酸ナトリ
ウム水溶液 (0.28 ml) を加えた。混合物を80-℃で 22
時間撹拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂をN,N-ジメ
チルホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド-水 (1:
1) 混合溶液、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒド
ロフラン、メタノールでそれぞれ3回ずつ洗浄後、減圧
乾燥して N-[2-(3-ワングカルボニルアミノメチルフ
エノキシ)フェニル]-N-(4-(2'-メチルフェニル)ベンジル)-N'-(
40 (2-フルオロベンジル)スクシンアミドを得た。得られた
樹脂をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (3:1, 1 ml)
で処理してN-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]
-N-[4-(2'-メチルフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロ
ベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩 (22 m
g) を得た。

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 93 % (保持時間 : 4.346 分)

MASS (APCI⁺) : 602 (M+1)

1H-NMR(CDCl₃) δ: 2.22 (3H, s), 2.30-2.40 (4H, m),
4.03 (2H, s), 4.21 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.41 (1H, d),
50

J=14.2 Hz), 5.31 (1H, d, J=14.2 Hz), 6.90-7.40 (20 H, m)

実施例 113 と同様にして以下の化合物を製造した。

【 0 1 5 1 】 実施例 114

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メチルフェニル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 83 % (保持時間 : 4.449 分)

MASS (APCI⁺) : 652 (M+1)

¹H-NMR(CDCl₃) d: 2.22 (3H, s), 2.30-2.55 (4H, m), 4.02 (2H, s), 4.34 (2H, m), 4.39 (1H, d, J=14.6 Hz), 5.32 (1H, d, J=14.6 Hz), 6.85-7.70 (20H, m)

実施例 115

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メチルフェニル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 24 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 88 % (保持時間 : 4.422 分)

MASS (APCI⁺) : 610 (M+1)

【 0 1 5 2 】 実施例 116

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メチルフェニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 28 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 81 % (保持時間 : 3.423 分)

MASS (APCI⁺) : 639 (M+1)

実施例 117

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メチルフェニル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 84 % (保持時間 : 3.696 分)

MASS (APCI⁺) : 610 (M+1)

【 0 1 5 3 】 実施例 118

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.8 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間 : 4.220 分)

MASS (APCI⁺) : 618 (M+1)

実施例 119

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.1 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間 : 4.348 分)

MASS (APCI⁺) : 668 (M+1)

【 0 1 5 4 】 実施例 120

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.3 mg

10 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 : 4.305 分)

MASS (APCI⁺) : 626 (M+1)

実施例 121

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.1 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 85 % (保持時間 : 3.597 分)

20 MASS (APCI⁺) : 655 (M+1)

【 0 1 5 5 】 実施例 122

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.3 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 89 % (保持時間 : 3.329 分)

MASS (APCI⁺) : 626 (M+1)

実施例 123

30 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-チエニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.6 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 : 4.216 分)

MASS (APCI⁺) : 594 (M+1)

【 0 1 5 6 】 実施例 124

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-チエニル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.2 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 : 4.346 分)

MASS (APCI⁺) : 644 (M+1)

実施例 125

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-チエニル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.7 mg

50 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 : 4.289 分)

分)

MASS (APCI⁺) : 602 (M+1)

【0157】実施例 126

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-
チエニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシ
ンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.1 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 92 % (保持時間 : 3.268
分)MASS (APCI⁺) : 631 (M+1)

実施例 127

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-
チエニル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキ
ノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.6 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 : 3.53
9 分)MASS (APCI⁺) : 602 (M+1)

【0158】実施例 128

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(ベン
ゾフラン-2'-イル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジ
ル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.3 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 : 4.408
分)MASS (APCI⁺) : 628 (M+1)

実施例 129

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(ベン
ゾフラン-2'-イル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメ
チルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.0 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間 : 4.513
分)MASS (APCI⁺) : 678 (M+1)

【0159】実施例 130

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(ベン
ゾフラン-2'-イル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スク
シンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.2 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間 : 4.479
分)MASS (APCI⁺) : 636 (M+1)

実施例 131

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(ベン
ゾフラン-2'-イル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラ
ジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.6 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 : 3.528
分)MASS (APCI⁺) : 665 (M+1)

【0160】実施例 132

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(ベン
ゾフラン-2'-イル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒ
ドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸
塩

収量 : 1.2 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 : 3.776
分)MASS (APCI⁺) : 636 (M+1)

10 実施例 133

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-
トリフルオロメチルフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオ
ロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 92 % (保持時間 : 4.420
分)MASS (APCI⁺) : 656 (M+1)

【0161】実施例 134

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-
トリフルオロメチルフェニル)ベンジル]-N'-(2-トリフ
ルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ
酢酸塩

収量 : 25 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 91 % (保持時間 : 4.534
分)MASS (APCI⁺) : 706 (M+1)

実施例 135

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-
トリフルオロメチルフェニル)ベンジル]-N'-(1-インダ
ニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 26 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 90 % (保持時間 : 4.491
分)MASS (APCI⁺) : 664 (M+1)

【0162】実施例 136

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-
トリフルオロメチルフェニル)ベンジル]-N'-(4-フェニ
ルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 30 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 81 % (保持時間 : 3.527
分)MASS (APCI⁺) : 693 (M+1)

実施例 137

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-
トリフルオロメチルフェニル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-
テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフル
オロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 96 % (保持時間 : 3.790
分)

50

121

MASS (APCI⁺) : 664 (M+1)

【0163】実施例 138

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-フルオロフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 93 % (保持時間 : 4.293 分)

MASS (APCI⁺) : 606 (M+1)

実施例 139

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-フルオロフェニル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 88 % (保持時間 : 4.406 分)

MASS (APCI⁺) : 656 (M+1)

【0164】実施例 140

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-フルオロフェニル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 87 % (保持時間 : 4.365 分)

MASS (APCI⁺) : 614 (M+1)

実施例 141

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-フルオロフェニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 28 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 85 % (保持時間 : 3.356 分)

MASS (APCI⁺) : 643 (M+1)

【0165】実施例 142

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-フルオロフェニル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 22 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 80 % (保持時間 : 3.634 分)

MASS (APCI⁺) : 614 (M+1)

実施例 143

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(1'-ナフチル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 94 % (保持時間 : 4.437 分)

MASS (APCI⁺) : 638 (M+1)

【0166】実施例 144

122

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(1'-ナフチル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 21 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 94 % (保持時間 : 4.540 分)

MASS (APCI⁺) : 688 (M+1)

実施例 145

10 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(1'-ナフチル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 23 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 86 % (保持時間 : 4.695 分)

MASS (APCI⁺) : 646 (M+1)

【0167】実施例 146

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(1'-ナフチル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量 : 24 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 89 % (保持時間 : 3.547 分)

MASS (APCI⁺) : 675 (M+1)

実施例 147

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(1'-ナフチル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 22 mg

30 HPLC 分析 (220 nm) : 純度 80 % (保持時間 : 3.803 分)

MASS (APCI⁺) : 646 (M+1)

【0168】実施例 148

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.4 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 : 3.468 分)

MASS (APCI⁺) : 618 (M+1)

40 実施例 149

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.3 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 : 3.604 分)

MASS (APCI⁺) : 668 (M+1)

【0169】実施例 150

50 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシ

123

ンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.7 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 89 % (保持時間: 3.562 分)

MASS (APCI⁺): 626 (M+1)

実施例 151

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシニアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.4 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.321 分)

MASS (APCI⁺): 655 (M+1)

【0170】実施例 152

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシニアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 8.3 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.576 分)

MASS (APCI⁺): 626 (M+1)

実施例 153

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシニアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.4 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.496 分)

MASS (APCI⁺): 618 (M+1)

【0171】実施例 154

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシニアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.7 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.631 分)

MASS (APCI⁺): 668 (M+1)

実施例 155

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシニアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.4 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.578 分)

MASS (APCI⁺): 626 (M+1)

【0172】実施例 156

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシニアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.6 mg

124

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.332 分)

MASS (APCI⁺): 655 (M+1)

実施例 157

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-メトキシフェニル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシニアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.5 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.590 分)

MASS (APCI⁺): 626 (M+1)

【0173】実施例 158

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-ホルミルフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシニアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 13 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.473 分)

MASS (APCI⁺): 616 (M+1)

20 実施例 159

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-ホルミルフェニル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシニアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 13 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 95 % (保持時間: 3.614 分)

MASS (APCI⁺): 666 (M+1)

【0174】実施例 160

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-ホルミルフェニル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシニアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 11 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.558 分)

MASS (APCI⁺): 624 (M+1)

実施例 161

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-ホルミルフェニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシニアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 11 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.310 分)

MASS (APCI⁺): 653 (M+1)

【0175】実施例 162

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-ホルミルフェニル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシニアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 12 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 92 % (保持時間: 3.574 分)

50 分)

MASS (APCI⁺) : 624 (M+1)

実施例 163

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メチルチオフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.2 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 : 3.621 分)

MASS (APCI⁺) : 634 (M+1)

【0176】実施例 164

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メチルチオフェニル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.9 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 : 3.752 分)

MASS (APCI⁺) : 684 (M+1)

実施例 165

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メチルチオフェニル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.7 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 95 % (保持時間 : 3.755 分)

MASS (APCI⁺) : 642 (M+1)

【0177】実施例 166

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メチルチオフェニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.7 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 : 3.462 分)

MASS (APCI⁺) : 671 (M+1)

実施例 167

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(4'-メチルチオフェニル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.8 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 : 3.742 分)

MASS (APCI⁺) : 642 (M+1)

【0178】実施例 168

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2',5'-ジクロロフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 : 3.823 分)

MASS (APCI⁺) : 656 (M+1)

実施例 169

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2',5'-ジクロロフェニル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 : 3.961 分)

MASS (APCI⁺) : 706 (M+1)

【0179】実施例 170

10 N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2',5'-ジクロロフェニル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 9.1 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 98 % (保持時間 : 3.910 分)

MASS (APCI⁺) : 664 (M+1)

実施例 171

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2',5'-ジクロロフェニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 9.3 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 : 3.668 分)

MASS (APCI⁺) : 693 (M+1)

【0180】実施例 172

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2',5'-ジクロロフェニル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

30 収量 : 8.7 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 : 3.937 分)

MASS (APCI⁺) : 664 (M+1)

実施例 173

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-アセトアミドフェニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 28 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 91 % (保持時間 : 3.168 分)

MASS (APCI⁺) : 645 (M+1)

【0181】実施例 174

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-アセトアミドフェニル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 25 mg

HPLC 分析 (220 nm) : 純度 92 % (保持時間 : 3.318 分)

MASS (APCI⁺) : 695 (M+1)

50 実施例 175

127

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-アセトアミドフェニル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 13 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.257 分)

MASS (APCI⁺): 653 (M+1)

【0182】実施例 176

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-アセトアミドフェニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 10 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.020 分)

MASS (APCI⁺): 682 (M+1)

実施例 177

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(3'-アセトアミドフェニル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 20 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 88 % (保持時間: 3.289 分)

MASS (APCI⁺): 653 (M+1)

【0183】実施例 178

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-チエニル)ベンジル]-N'-(2-フルオロベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.1 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間: 3.461 分)

MASS (APCI⁺): 594 (M+1)

実施例 179

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-チエニル)ベンジル]-N'-(2-トリフルオロメチルベンジル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.3 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.484 分)

MASS (APCI⁺): 644 (M+1)

【0184】実施例 180

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-チエニル)ベンジル]-N'-(1-インダニル)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.1 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 94 % (保持時間: 3.546 分)

MASS (APCI⁺): 602 (M+1)

実施例 181

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-

128

チエニル)ベンジル]-N'-(4-フェニルピペラジノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.3 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間: 3.138 分)

MASS (APCI⁺): 631 (M+1)

【0185】実施例 182

N-[2-(3-アミノメチルフェノキシ)フェニル]-N-[4-(2'-チエニル)ベンジル]-N'-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリノ)スクシンアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.2 mg

HPLC 分析 (220 nm): 純度 94 % (保持時間: 3.439 分)

MASS (APCI⁺): 602 (M+1)

実施例 183

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(4.6 g, 10 mmol)のテトラヒドロフラン(15ml)とエタノール(15 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(15 ml, 15 mmol)を添加した, 得られた混合物を室温で2時間攪拌した, 反応液に水を加えて, 1 規定 塩酸で酸性にした後, 酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して, 4-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸(4.1 g, 95 %)の非結晶性固体を得た,

元素分析値 $C_{22}H_{27}N_2O_5Cl$ として

理論値: C, 60.76; H, 6.26; N, 6.44.

実測値: C, 60.84; H, 6.30; N, 6.39.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.44(9H, s), 1.86-1.99(2H, m), 2.38(2H, t, J=6.8Hz), 3.19(2H, t, J=6.6Hz), 4.27(2H, s), 5.03(1H, bs), 5.45(1H, bs), 6.23(1H, bs), 6.63(1H, d, J=8.4Hz), 6.81-6.87(2H, m), 6.95-7.03(3H, m), 7.25(1H, t, J=7.9Hz).

(2) 4-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸(3.9 g, 9 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(1.2 ml, 11 mmol), シアノリン酸ジエチル(1.5 ml, 11 mmol), トリエチルアミン(1.5 ml, 11 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した, 反応液を水に注ぎ, 酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)]アミノブチルアミド(2.8 g, 57 %)の油状物を得た, 元素分析値 $C_{22}H_{27}N_2O_5ClF$ として

理論値: C, 64.26; H, 6.14; N, 7.75.

実測値: C, 64.14; H, 6.10; N, 7.68.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.42(9H, s), 1.86-1.99(2H, m), 2.20(2H, t, J=7.2Hz), 3.17(2H, t, J=6.6Hz), 4.25(2H, d, J=6.0Hz), 4.43(2H, d, J=5.8Hz), 4.94(1H, bs), 6.01(1H, bs), 6.60(2H, d, J=8.8Hz), 6.79-6.86(3H, m), 6.95-7.12(4H, m), 7.21-7.33(4H, m).

【0186】(3) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.6 g, 1.1 mmol), 9-フルオレン-2-カルボニルクロリド(0.32 mg, 1.3 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(20 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド(0.72 g, 87 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₄H₃₂N₂O₆ClF・1/2H₂Oとして

理論値: C, 68.20; H, 5.32; N, 5.55.

実測値: C, 68.49; H, 5.35; N, 5.33.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.42(9H, s), 1.96(2H, m), 2.37(2H, m), 3.86(1H, m), 4.01(1H, m), 4.22(2H, d, J=5.6Hz), 4.50(2H, d, J=5.4Hz), 5.20(1H, bs), 6.58(1H, s), 6.74(3H, m), 6.96-7.67(15H, m).

(4) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド(0.59 g, 0.8 mmol)の2規定塩化水素酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.35 g, 97 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₄H₃₂N₂O₆Cl₂F・1/2H₂Oとして

理論値: C, 65.80; H, 4.80; N, 6.06.

実測値: C, 65.89; H, 4.89; N, 5.84.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.84(2H, m), 2.30(2H, m), 3.47(1H, m), 3.80(1H, m), 4.00(2H, m), 4.31(2H, d, J=4.4Hz), 6.63(1H, s), 6.87(1H, m), 7.16-7.83(16H, m), 8.52(3H, m).

【0187】実施例184

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-アミノフェニル酢酸 エチルエステル(3.0 g, 17 mmol), ベンゼンスルホニルクロリド(3.0 g, 17 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(30 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物のテトラヒドロフラン(50 ml)とエタノール(50 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(50 ml, 50 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間攪拌した。反応液に水を加えて、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をヘキサン-酢酸エチルから結晶化して4-ベンゼンスルホニルアミノフェニル酢酸(3.1 g, 64 %)の固体を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.45(2H, s), 7.00-7.13(4H, m), 7.49-7.64(3H, m), 7.76(2H, m), 10.26(1H, bs).

4-ベンゼンスルホニルアミノフェニル酢酸(0.35 g, 1.2 mmol), オキサリルクロリド(0.30 g, 2.4 mmol), N,N-ジメチルホルムアミド(0.3 ml)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.6 g, 1.1 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(10 ml)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]アセチル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.56 g, 62 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₄₄H₄₄N₄O₇ClF₂S・1/2H₂Oとして

40 理論値: C, 62.65; H, 5.50; N, 6.80.

実測値: C, 62.84; H, 5.41; N, 6.68.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 1.85(2H, m), 2.26(2H, m), 3.41(2H, m), 3.65(1H, m), 3.80(1H, m), 4.26(2H, m), 4.42(2H, d, J=5.4Hz), 5.21(1H, m), 6.68-7.51(19H, m), 7.71(2H, m), 7.92(1H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]アセチル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.29 g, 0.36 mmol)の2規定塩化水素酢酸エチル溶液(2 ml)を室温で1時間攪

131

拌した、反応液を減圧下濃縮した、析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.26 g, 9.6 %)の非結晶性固体を得た、

元素分析値 $C_{24}H_{25}N_4O_5Cl_2FS \cdot H_2O$ として

理論値: C, 59.30; H, 5.11; N, 7.28.

実測値: C, 59.22; H, 4.93; N, 7.26.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.67(2H, m), 2.16(2H, m), 3.31(2H, m), 3.46(1H, m), 3.70(1H, m), 4.03(2H, m), 4.26(2H, d, J=4.4Hz), 6.81-7.60(18H, m), 7.76(2H, m), 8.39(1H, m), 8.51(2H, bs), 10.31(1H, s).

【0188】実施例185

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(2-ナフチル)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.5 g, 0.9 mmol), 2-ナフチルアセチルクロリド(0.38 mg, 1.8 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(15 ml)の混合物を室温で2時間撹拌した、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した、抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(2-ナフチル)アセチル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.57 g, 87 %)の非結晶性固体を得た、

元素分析値 $C_{41}H_{44}N_4O_5ClF \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 68.90; H, 5.85; N, 5.88.

実測値: C, 68.94; H, 5.96; N, 5.78.

1H -NMR(CDC $_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.84(2H, m), 2.25(2H, m), 3.67(2H, m), 3.74(2H, m), 4.19(2H, d, J=5.8 Hz), 4.44(2H, d, J=5.6 Hz), 5.02(1H, bs), 6.65-6.78(4H, m), 6.97-7.48(12H, m), 7.66-7.83(3H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(2-ナフチル)アセチル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.33 g, 0.46 mmol)の2規定塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を室温で1時間撹拌した、反応液を減圧下濃縮した、析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(2-ナフチル)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.29 g, 95 %)の非結晶性固体を得た、

元素分析値 $C_{24}H_{25}N_4O_5Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 65.95; H, 5.38; N, 6.41.

132

実測値: C, 66.13; H, 5.26; N, 6.41.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.73(2H, m), 2.21(2H, m), 3.46(1H, m), 3.64(1H, m), 3.80(1H, m), 4.01(2H, m), 4.27(2H, d, J=5.0Hz), 6.85(1H, m), 6.98-7.54(14H, m), 7.77-7.90(3H, m), 8.44(1H, m), 8.60(2H, bs).

【0189】実施例186

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(2-オキシピロリジン-1-イル)フェニル]アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-アミノフェニル酢酸 エチルエステル(2.0 g, 11 mmol), 4-ブロモブタン酸 エチルエステル(8.7 g, 45 mmol), 炭酸カリウム(2.3 g, 17 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)の混合物を60℃で24時間撹拌した、

反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した、抽出液を水、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[4-(エトキシカルボニルメチル)フェニル]アミノブタン酸 エチルエステル(2.4 g, 74 %)の油状物を得た、

1H -NMR(CDC $_3$) δ : 1.25(6H, m), 1.94(2H, m), 2.41(2H, m), 3.16(2H, m), 3.48(2H, s), 3.70(1H, bs), 4.13(4H, m), 6.56(2H, d, J=8.6Hz), 7.08(2H, d, J=8.6Hz).

(2) 4-[4-(エトキシカルボニルメチル)フェニル]アミノブタン酸 エチルエステル(2.4 g, 8.3 mmol), 水素化ナトリウム(油性)(0.5 g, 12 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)混合物を加熱還流下に18時間撹拌した、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した、抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、[4-(2-オキシピロリジン-1-イル)フェニル]酢酸 エチルエステル(1.2 g, 59%)の固体を得た、

融点 63-65℃

元素分析値 $C_{14}H_{17}NO_3$ として

理論値: C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66.

実測値: C, 68.07; H, 6.69; N, 5.71.

1H -NMR(CDC $_3$) δ : 1.24(3H, t, J=7.2Hz), 2.16(2H, t, J=7.0, 8.0Hz), 2.61(2H, t, J=8.0Hz), 3.59(2H, s), 3.85(2H, t, J=7.0Hz), 4.14(2H, q, J=7.2Hz), 7.29(2H, d, J=8.4Hz), 7.57(2H, d, J=8.4Hz).

【0190】(3) [4-(2-オキシピロリジン-1-イル)フェニル]酢酸 エチルエステル(0.97 g, 3.9 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)とエタノール(20 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10 ml, 10 mmol)を添加した、得られた混合物を60℃で1時間撹拌した、反応液に水を加えて、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した、抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、残留物をヘキサン-エタノールから結晶化して[4-(2-オキシピロリジン-

1-イル)フェニル]酢酸(0.5 g, 57 %)の固体を得た。
融点 171-172°C

元素分析値 $C_{12}H_{11}NO_3$ として

理論値: C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39.

実測値: C, 65.84; H, 5.74; N, 6.43.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 2.05(2H, tt, $J=7.0, 8.0$ Hz), 2.48(2H, t, $J=8.4$ Hz), 3.53(2H, s), 3.81(2H, t, $J=7.0$ Hz), 7.24(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.58(2H, d, $J=8.4$ Hz), 12.3(1H, s).

(4) [4-(2-オキシピロリジン-1-イル)フェニル]酢酸(0.54 g, 2.4 mmol), オキサリルクロリド(0.62 g, 4.9 mmol), N,N -ジメチルホルムアミド(0.5 ml)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液を室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、 N -(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.66 g, 1.2 mmol)と N,N -ジメチルアセトアミド(15 ml)を加えた。得られた混合物を室温で5時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、 N -(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]- N' -[4-(2-オキシピロリジン-1-イル)フェニル]アセチル]]アミノブチルアミド (0.47 g, 51 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{41}H_{44}N_4O_6ClF$ として

理論値: C, 66.25; H, 5.97; N, 7.54.

実測値: C, 66.01; H, 6.15; N, 7.30.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 1.83(2H, m), 2.19(4H, m), 2.60(2H, m), 3.46(2H, m), 3.71(2H, m), 3.83(2H, m), 4.26(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.44(2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.33(1H, bs), 6.70(1H, bs), 6.83-7.32(13H, m), 7.48(2H, m).

(5) N -(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]- N' -[4-(2-オキシピロリジン-1-イル)フェニル]アセチル]]アミノブチルアミド(0.28 g, 0.37 mmol)の2規定 塩化水素酢酸エチル溶液(2 ml)を室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して N -(2-フルオロベンジル)-4-[N' -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]- N' -[4-(2-ピロリジン-1-イル)フェニル]アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.24 g, 94 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{26}H_{27}N_4O_4Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 62.79; H, 5.56; N, 8.14.

実測値: C, 62.93; H, 5.58; N, 8.16.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.75(2H, m), 2.10(2H, m), 2.23(2H, m), 2.54(2H, m), 3.46(4H, m), 3.84(2H, m), 4.

08(2H, m), 4.31(2H, m), 6.91-7.06(15H, m), 8.47(1H, m), 8.61(2H, bs).

【0191】実施例187

2-[N -[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]- N -(4-フェニルベンゾイル)]アミノエチルカルバミド酸 2-フルオロベンジルエステル 塩酸塩
(1) 3-[N -[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]- N -(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸(0.8 g, 1.3 mmol), ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)(0.56 g, 2.0 mmol), トリエチルアミン(0.17 g, 1.6 mmol)と N,N -ジメチルホルムアミド(5 ml)の混合物を室温で1時間撹拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン(20 ml)を加えて、得られた混合物を加熱還流下に3時間撹拌した。その後、反応液に2-フルオロベンジルアルコール(0.42 g, 3.3 mmol)を添加して、更に2時間還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-[N -[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]- N -(4-フェニルベンゾイル)]アミノエチルカルバミド酸 2-フルオロベンジルエステル(0.37 g, 38 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{41}H_{46}N_2O_6ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.16; H, 5.50; N, 5.73.

実測値: C, 67.47; H, 5.66; N, 6.13.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 3.51(2H, m), 4.00(1H, m), 4.17(3H, m), 4.88(1H, bs), 5.09(2H, m), 5.63(1H, bs), 6.47(1H, m), 6.56(2H, m), 7.00-7.59(17H, m).

(2) 2-[N -[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]- N -(4-フェニルベンゾイル)]アミノエチルカルバミド酸 2-フルオロベンジルエステル(0.25 g, 0.34 mmol)の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(4 ml)を室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して2-[N -[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]- N -(4-フェニルベンゾイル)]アミノエチルカルバミド酸 2-フルオロベンジルエステル 塩酸塩(0.22 g, 99 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{26}H_{27}N_2O_4Cl_2F \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 65.01; H, 4.93; N, 6.32.

実測値: C, 64.87; H, 5.00; N, 6.70.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 3.32(1H, m), 3.52(1H, m), 4.04(4H, m), 5.08(2H, s), 6.63(1H, s), 6.78(1H, m), 7.21-7.28(4H, m), 7.42-7.69(14H, m), 8.60(3H, m).

【0192】実施例188

N -[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]

ル]-N-[2-(3-フェニルブチル)アミノエチル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩

(1) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸(1.0 g, 1.7 mmol), ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)(0.73 g, 2.6 mmol), トリエチルアミン(0.21 g, 2.1 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)の混合物を室温で1時間攪拌した, 反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水, ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン(20 ml)を加えて、得られた混合物を加熱還流下に3時間攪拌した, その後、反応液に9-フルオレニルメタノール(0.33 g, 1.7 mmol)を添加して、更に3時間還流した,

反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水, ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノエチルカルバミド酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル(0.81 g, 61 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{28}H_{34}N_2O_5Cl \cdot H_2O$ として

理論値: C, 70.97; H, 5.71; N, 5.17.

実測値: C, 71.03; H, 5.66; N, 6.48.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.40(9H, s), 3.49(2H, m), 3.98(1H, m), 4.14(4H, m), 4.26(2H, m), 4.79(1H, bs), 5.80(1H, bs), 6.45(1H, m), 6.57(2H, m), 7.00-7.58(19H, m), 7.75(2H, d).

(2) 2-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノエチルカルバミド酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル(0.65 g, 0.82 mmol)とピペリジン(0.5 ml)の N,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液を室温で1時間攪拌した, 反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した, 抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下に濃縮した後、残留物に3-フェニル-n-ブチルクロリド(0.3g, 1.6 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(10 ml)を加えた, 得られた混合物を室温で5時間攪拌した, 反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した, 抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-(3-フェニルブチル)アミノエチル]-4-フェニルベンズアミド(0.1 g, 17 %)の非結晶性固体を得た

(3) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-(3-フェニルブチル)アミノエチル]-4-フェニルベンズアミド (0.1 g,

0.14 mmol)の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(4 ml)を室温で1時間攪拌した, 反応液を減圧下濃縮した, 析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-(3-フェニルブチル)アミノエチル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩(0.087 g, 95 %)の非結晶性固体を得た,

元素分析値 $C_{28}H_{34}N_2O_5Cl_2 \cdot H_2O$ として

理論値: C, 67.85; H, 5.84; N, 6.25.

10 実測値: C, 68.14; H, 5.75; N, 6.30.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.16(3H, d, $J=7.0$ Hz), 2.33(2H, m), 3.15(2H, m), 3.50(1H, m), 3.91(1H, m), 4.03(2H, m), 4.40(1H, m), 6.64(1H, bs), 7.20-7.68(19H, m), 8.16(1H, m), 8.52(2H, bs).

【0193】実施例189

N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[(2-フルオロフェニルアセチル)アミノ]プロピル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブタン酸(0.88 g, 2.1 mmol), ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)(0.59 g, 2.2 mmol), トリエチルアミン(0.22 g, 2.2 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で1時間攪拌した, 反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水, ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン(20 ml)を加えて、得られた混合物を加熱還流下に3時間攪拌した, その後、反応液に9-フルオレニルメタノール(0.28 g, 1.4 mmol)を添加して、更に12時間還流した, 反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水, ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピルカルバミド酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル(0.66 g, 57 %)の非結晶性固体を得た。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.77(2H, m), 3.38(2H, m), 3.81(1H, m), 4.17-4.26(4H, m), 4.36(2H, m), 4.87(1H, bs), 6.02(1H, m), 6.40(1H, m), 6.57(2H, m), 7.01-7.79(21H, m).

(2) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノエチルカルバミド酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル(0.65 g, 0.8 mmol)とピペリジン(0.5 ml)の N,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液を室温で1時間攪拌した, 反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した, 抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下に濃縮した後、残留物に

2-フルオロフェニルアセチルクロリド(0.28 g, 1.6 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(10 ml)を加えた。得られた混合物を室温で5時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[(2-フルオロフェニル)アセチルアミノ]プロピル]-4-フェニルベンズアミド(0.28 g, 48 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_5ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.98; H, 5.79; N, 5.75.

実測値: C, 69.37; H, 5.84; N, 5.74.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.73(2H, m), 3.62(2H, s), 3.72(1H, m), 3.85(1H, m), 4.13(1H, m), 4.20(2H, d, J=6.4Hz), 4.91(1H, bs), 6.37(1H, d), 6.55(2H, m), 6.87(1H, bs), 6.99-7.59(17H, m).

(3) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[(2-フルオロフェニル)アセチルアミノ]プロピル]-4-フェニルベンズアミド(0.18 g, 0.25 mmol)の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(4 ml)を室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[(2-フルオロフェニル)アセチルアミノ]プロピル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩(0.16 g, 95 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_5Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 66.57; H, 5.28; N, 6.29.

実測値: C, 66.77; H, 5.20; N, 6.24.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.75(2H, m), 3.15(2H, m), 3.49(2H, s), 3.81(2H, m), 4.02(2H, m), 6.58(1H, s), 6.69(1H, m), 7.09-7.68(18H, m), 8.25(1H, m), 8.54(2H, bs).

【0194】実施例190

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) (S)-1-(3-メトキシフェニル)エチルアミン(10 g, 66 mmol)のジクロロメタン(100 ml)溶液に三臭化ホウ素(19 ml, 200mmol)のジクロロメタン(50 ml)溶液を-78℃で滴下した。その温度で30分撹拌した後、室温で1時間反応した。反応液にメタノールを加えて反応を止めた後、減圧下に濃縮した。残留物にテトラヒドロフラン(200 ml)、トリエチルアミン(33.4 g, 330 mmol)と二炭酸ジ-tert-ブチル(14.4 g, 66 mmol)を加えた。得られた混合物を2時間加熱還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定 塩酸、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イーで精製した。(1S)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(13.4 g, 85 %)の油状物を得た。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 1.45(3H, s), 4.72(1H, m), 4.81(1H, m), 5.92(1H, bs), 6.68-6.84(3H, m), 7.17(1H, m).

(2) 4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン(10.4 g, 59.2 mmol), (1S)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(13.4 g, 56.5 mmol), 炭酸カリウム(9.4 g, 68 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(150 ml)の混合物を100℃で1時間撹拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、得られた結晶をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、(1S)-(-)-1-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(15.7 g, 71 %)の結晶を得た。

融点 94-96℃

$[\alpha]_D^{25} -50^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{19}H_{18}N_2O_6Cl$ として

理論値: C, 58.09; H, 5.39; N, 7.13.

実測値: C, 58.05; H, 5.29; N, 7.10.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.41(12H, m), 4.79(2H, m), 6.93-7.42(6H, m), 7.94(1H, d).

【0195】(3) (1S)-(-)-1-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.5 g, 8.9 mmol)の酢酸エチル(50 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(1.1 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に1時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して(1S)-1-[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.2 g, 99%)の油状物を得た。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.41(12H, m), 4.79(2H, m), 6.93-7.42(6H, m), 7.94(1H, d).

(4) (1S)-1-[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.2 g, 8.8 mmol), 4-ブロモ酪酸 エチルエステル(14 g, 70 mmol), 炭酸カリウム(3.6 g, 26 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)の混合物を80℃で48時間撹拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(2.8 g, 66 %)の油状物を得た。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.41(12H, m), 1.95(2H, m), 2.38(2H, m), 3.19(2H, m), 4.10(2

H, q, J=7.0Hz), 4.22(1H, m), 4.79(2H, m), 6.64(1H, d), 6.75-6.85(2H, m), 6.95-7.07(3H, m), 7.28(1H, m).

【0196】(5) 4-[N-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(2.8 g, 5.9 mmol), 4-フェニルベンゾイルクロリド(1.5 g, 7.1 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(50 ml)の混合物を室温で3時間撹拌した, 反応液を水に注ぎ, 酢酸エチルで抽出した, 抽出液を1規定 水酸化ナトリウム水溶液, ブラインで洗

浄した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, 4-[N-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(3.1 g, 80 %)の油状物を得た,

元素分析値 $C_{25}H_{34}N_2O_6 \cdot Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.51; H, 6.35; N, 4.20.

実測値: C, 68.80; H, 6.63; N, 4.03.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.34(3H, d, J=7.0Hz), 1.40(9H, s), 2.00(2H, m), 2.46(2H, m), 3.88(1H, m), 4.06(1H, m), 4.11(2H, q, J=7.2Hz), 4.76(2H, m), 6.44-6.53(2H, m), 6.66(1H, m), 6.96-7.59(13H, m).

(6) 4-[N-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.8g, 4.2 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)とエタノール(50 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(20 ml, 20 mmol)を添加した, 得られた混合物を60℃で1時間撹拌した, 反応液を水に注ぎ, 硫酸水素カリウムで酸性にした後, 酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して, 4-[N-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(2.7 g, 99 %)の非結晶性固体を得た,

【0197】(7) 4-[N-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(0.8 g, 1.3 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.25 g, 2.0 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.49 g, 2.6 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBT)(0.35 g, 2.6 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で6時間撹拌した, 反応液を水に注ぎ, 酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.66 g, 70%)の非結晶性固体を得た,

【0198】(8) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.36 g, 0.51 mmol)の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(4 ml)を室温で1時間撹拌した, 反応液を減圧下濃縮した, 析出した固体をろ取した後, エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.3 g, 87 %)の非結晶性固体を得た,

$[\alpha]_D^{25}$ -29° (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{34}H_{44}N_4O_6 \cdot ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.30; H, 5.95; N, 5.64.

実測値: C, 69.57; H, 5.77; N, 5.63.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.33(3H, d, H=6.8Hz), 1.39(9H, s), 1.97(2H, m), 2.39(2H, m), 3.81(1H, m), 4.12(1H, m), 4.51(2H, d, J=5.8Hz), 4.67(1H, m), 4.83(1H, m), 6.43(1H, d), 6.52(1H, s), 6.63(1H, d), 6.93(1H, bs), 6.98-7.59(17H, m).

(8) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.36 g, 0.51 mmol)の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(4 ml)を室温で1時間撹拌した, 反応液を減圧下濃縮した, 析出した固体をろ取した後, エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.3 g, 87 %)の非結晶性固体を得た,

$[\alpha]_D^{25}$ -0.1° (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{34}H_{44}N_4O_6 \cdot Cl_2F$ として

理論値: C, 67.86; H, 5.39; N, 6.25.

実測値: C, 67.85; H, 5.43; N, 6.29.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.48(3H, d, J=7.0Hz), 1.83(2H, m), 2.27(2H, m), 3.77(2H, m), 4.29(2H, m), 4.37(1H, m), 6.59(1H, s), 6.70(1H, bs), 7.11-7.68(18H, m), 8.44(1H, bs), 8.59(2H, bs).

【0198】実施例191

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-1-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.6 g, 1.1 mmol), 9H-フルオレン-1-カルボニルクロリド(0.51 g, 2.2 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間撹拌した, 反応液を水に注ぎ, 酢酸エチルで抽出した, 抽出液を1規定 水酸化ナトリウム水溶液, ブラインで洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-1-カルボニル)]アミノブチルアミド(0.69 g, 84 %)の非結晶性固体を得た,

元素分析値 $C_{43}H_{44}N_4O_6 \cdot ClF$ として

理論値: C, 70.34; H, 5.63; N, 5.72.

141

実測値: C, 70.02; H, 5.66; N, 5.56.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 2.01(2H, m), 2.46(2H, m), 3.52(1H, d, J=22.8Hz), 3.75(3H, m), 4.10(1H, d, J=22.8Hz), 4.30(2H, m), 4.54(2H, d, J=5.6Hz), 5.82(1H, s), 6.43(2H, m), 6.78(1H, d), 6.95-7.43(13H, m), 7.22(2H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-1-カルボニル)]アミノブチルアミド(0.39 g, 0.53 mmol)の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(6 ml)を室温で1時間攪拌した、反応液を減圧下濃縮した、析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-1-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.34 g, 95 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₈H₃₄N₃O₃Cl₂F・1/2 H₂Oとして

理論値: C, 67.16; H, 5.19; N, 6.18.

実測値: C, 67.13; H, 5.37; N, 6.05.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.89(2H, m), 2.34(2H, m), 3.66-4.05(6H, m), 4.32(2H, d, J=5.6Hz), 6.48(1H, s), 6.64(1H, m), 6.82(1H, s), 7.09-7.60(13H, m), 7.87(2H, m), 8.49(4H, m).

【0199】実施例192

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(2-チアゾリル)ベンゾイル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 2-ブロモチアゾール(0.9 ml, 10 mmol), 4-ホルミルフェニルボロン酸(1.65g, 11 mmol), 炭酸ナトリウム(2.65 g, 25 mmol), トルエン(150 ml), エタノール(30 ml)と水(30 ml)の混合物をアルゴン雰囲気下に室温で30分攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.58 mg, 0.5 mmol)を添加した後、15時間加熱還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 4-(2-チアゾリル)ベンズアルデヒド(1.4 g, 74 %)のを得た。

融点91.5-92.5℃

元素分析値 C₁₈H₁₁NOSとして

理論値: C, 63.47; H, 3.73; N, 7.40.

実測値: C, 63.67; H, 3.60; N, 7.316.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.46(1H, d, J=3.2Hz), 7.95-7.99(3H, m), 8.15(2H, d, J=8.2Hz), 10.07(1H, s).

4-(2-チアゾリル)ベンズアルデヒド(4.6 g, 24 mmol), 亜塩素酸ナトリウム(5.5g, 61 mmol), リン酸二水素ナトリウム(3.2 g, 27 mmol), 2-メチル-2-ブテン(8.6 g, 120 mmol), tert-ブタノール(40 ml), テトラヒドロフ

142

ラン(40 ml)と水(20 ml)の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を1規定 塩酸に注ぎ、析出した沈殿物をろ取して乾燥した。4-(2-チアゾリル)安息香酸(4.0 g, 79 %)の固体を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 7.89(1H, m), 8.00-8.06(5H, m).

4-(2-チアゾリル)安息香酸(0.55 g, 2.7 mmol), オキサリルクロリド(0.69 g, 5.4 mmol), N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 ml)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.49 g, 0.9 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(10 ml)を加えた。得られた混合物を室温で5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定 水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(2-チアゾリル)ベンゾイル]]アミノブチルアミド(0.31 g, 47 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₈H₃₄N₃O₃Cl₂Fとして

理論値: C, 64.23; H, 5.25; N, 7.68.

実測値: C, 64.12; H, 5.62; N, 7.35.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.41(9H, s), 1.95(2H, m), 2.37(2H, m), 3.81(1H, m), 4.14(3H, m), 4.50(2H, d, J=5.8 Hz), 5.32(1H, bs), 6.46(1H, s), 6.58(2H, m), 6.79(1H, bs), 6.98-7.42(11H, m), 7.76(2H, m), 7.87(1H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(2-チアゾリル)ベンゾイル]]アミノブチルアミド(0.2 g, 0.27 mmol)の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(4 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(2-チアゾリル)ベンゾイル]]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.17 g, 97 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₈H₃₄N₃O₃Cl₂FS・1.5H₂Oとして

理論値: C, 58.96; H, 4.95; N, 8.09.

実測値: C, 58.79; H, 4.99; N, 7.89.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.83(2H, m), 2.28(2H, m), 3.80(2H, m), 4.01(2H, m), 4.29(2H, d, J=5.6Hz), 6.59(1H, s), 6.85(1H, m), 7.11-7.59(11H, m), 7.82-7.96(4H, m), 8.49(1H, m), 8.57(2H, bs).

【0200】実施例193

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(トリフルオロ

メチルフェニル)アセチル]]アミノブチルアミド塩酸塩
(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブ
トキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフ
ェニル]]アミノブチルアミド(0.45 g, 0.83 mmol), (4-
トリフルオロメチルフェニル)アセチルクロリド(0.46
g, 2.1 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(10 ml)の混
合物を室温で5時間撹拌した、反応液を水に注ぎ、酢酸
エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム
水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウム
で乾燥した、減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジ
ル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチ
ル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(4-トリフルオ
ロメチルフェニル)アセチル]]アミノブチルアミド(0.49
g, 80 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{23}H_{23}N_3O_5ClF_4 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 61.91; H, 5.33; N, 5.70.

実測値: C, 62.10; H, 5.52; N, 5.70.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 1.84(2H, m), 2.24(2
H, m), 3.54(2H, m), 3.72(2H, m), 4.27(2H, d, J=6.2
Hz), 4.43(2H, d, J=5.8Hz), 5.16(1H, bs), 6.54(1H,
m), 6.77-6.88(3H, m), 6.96-7.37(10H, m), 7.51(2H,
d).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブ
トキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフ
ェニル]-N'-[(4-トリフルオロメチルフェニル)アセチ
ル]]アミノブチルアミド(0.34 g, 0.46 mmol)の2規定
塩化水素 酢酸エチル溶液(6 ml)を室温で1時間撹拌し
た、反応液を減圧下濃縮した、析出した固体をろ取した
後、エチルエーテルで洗浄して、N-(2-フルオロベンジ
ル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロ
フェニル]-N'-[(4-トリフルオロメチルフェニル)アセチ
ル]]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.3 g, 98 %)の非結晶
性固体を得た。

元素分析値 $C_{23}H_{23}N_3O_5Cl_2F_4$ として

理論値: C, 58.96; H, 4.95; N, 8.09.

実測値: C, 58.79; H, 4.99; N, 7.89.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.71(2H, m), 2.20(2H, m), 3.46
(1H, m), 3.55(2H, m), 3.80(1H, m), 4.04(2H, m), 4.
26(2H, d, J=5.4Hz), 6.88(1H, d), 7.07-7.65(14H,
m), 8.46(1H, m), 8.64(3H, bs).

【0201】実施例194

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)
フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(4-アセチルアミ
ノフェノキシ)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩
(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブ
トキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフ
ェニル]]アミノブチルアミド(1.08 g, 2 mmol), クロロ
アセチル クロリド(0.32 ml, 4 mmol), 4-ジメチルアミ
ノピリジン(0.49g, 4 mmol)とテトラヒドロフラン(30 ml

1)の混合物を室温で2時間撹拌した、反応液を水に注ぎ、
酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した
後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮し
て、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精
製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブ
トキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロ
フェニル]-N'-クロロアセチル]アミノブチルアミド(0.9
1 g, 74 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{23}H_{23}N_3O_5Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 59.33; H, 5.62; N, 6.70.

実測値: C, 59.40; H, 5.44; N, 6.68.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.82-1.94(2H, m), 2.
27(2H, t, J=6.8Hz), 3.70-3.80(2H, m), 3.87(1H, d,
J=13.4Hz), 3.95(1H, d, J=13.4Hz), 4.29(2H, d, J=4.
4Hz), 4.45(2H, d, J=6.0Hz), 5.17(1H, bs), 6.47(1H,
bs), 6.86-7.19(7H, m), 7.21-7.38(4H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブ
トキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフ
ェニル]-N'-クロロアセチル]アミノブチルアミド(0.5
g, 0.81 mmol), 4-アセトアミドフェノール(0.12 g, 0.
78 mmol), 炭酸カリウム(0.13 g, 0.94 mmol)とN,N-ジメ
チルホルムアミド(5 ml)の混合物を60℃で24時間撹拌し
た、反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し
た。抽出液を水、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、残留物をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオ
ロベンジル)-4-[N'-[(4-アセチルアミノフェノキシ)ア
セチル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメ
チル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルア
ミド(0.51 g, 89 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{23}H_{23}N_3O_5ClF \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 63.50; H, 5.81; N, 7.59.

実測値: C, 63.56; H, 5.93; N, 7.43.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.41(9H, s), 1.86(2H, m), 2.11(3
H, s), 2.24(2H, m), 3.75(2H, m), 4.28(2H, d, J=6.0H
z), 4.43(2H, d, J=6.2Hz), 4.45(2H, s), 5.45(1H, b
s), 6.58(1H, m), 6.72-7.38(15H, m), 7.64(1H, bs).

(3) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(4-アセチルアミ
ノフェノキシ)アセチル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカル
ボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]
アミノブチルアミド(0.32 g, 0.43 mmol)の2規定 塩化
水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を室温で1時間撹拌した、反
応液を減圧下濃縮した、析出した固体をろ取した後、エ
チルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'
-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]
-N'-[(4-アセチルアミノフェノキシ)アセチル]]アミノ
ブチルアミド 塩酸塩(0.28 g, 98 %)の非結晶性固体を
得た。

元素分析値 $C_{23}H_{23}N_3O_5Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 60.18; H, 5.35; N, 8.26.

実測値: C, 60.01; H, 5.55; N, 8.00.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.71(2H, m), 2.00(3H, s), 2.20(2H, m), 3.45(1H, m), 3.81(1H, m), 4.05(2H, m), 4.27(2H, d, J=5.6Hz), 4.36(1H, d, J=15.2Hz), 4.54(1H, d, J=15.2Hz), 6.70(2H, d), 6.90(1H, d), 7.09-7.67(12H, m), 8.42(1H, m), 8.52(2H, bs), 9.95(1H, s).

【0202】実施例195

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-[(2-オキソ-ベンゾ[1,3]オキサチオール-6-イルオキシ)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-クロロアセチル]アミノブチルアミド(0.48 g, 0.78 mmol), 6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサチオール-2-オン(0.20 g, 1.2 mmol), 炭酸カリウム(0.13 g, 0.94 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)の混合物を60℃で3時間撹拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-[(2-オキソ-ベンゾ[1,3]オキサチオール-6-イルオキシ)アセチル]]アミノブチルアミド(0.32 g, 54%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₄H₃₀N₄O₆ClF₂S として

理論値: C, 60.84; H, 4.97; N, 5.60.

実測値: C, 60.67; H, 5.09; N, 5.31.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.41(9H, s), 1.87(2H, m), 2.25(2H, m), 3.75(2H, m), 4.30(2H, d, J=6.4Hz), 4.43(2H, d, J=5.6Hz), 4.50(2H, m), 5.30(1H, bs), 6.35(1H, bs), 6.76-7.40(14H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-[(2-オキソ-ベンゾ[1,3]オキサチオール-6-イルオキシ)アセチル]]アミノブチルアミド(0.23 g, 0.3 mmol)の2規定塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-[(2-オキソ-ベンゾ[1,3]オキサチオール-6-イルオキシ)アセチル]]アミノブチルアミド塩酸塩(0.19 g, 92%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₄H₃₀N₄O₆Cl₂FS として

理論値: C, 57.73; H, 4.40; N, 6.12.

実測値: C, 57.64; H, 4.54; N, 6.10.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.72(2H, m), 2.21(2H, m), 3.40(1H, m), 3.79(1H, m), 4.05(2H, m), 4.27(2H, d, J=

5.2Hz), 4.47(1H, d, J=15.4Hz), 4.68(1H, d, J=15.4Hz), 6.80-7.71(14H, m), 8.43(1H, m), 8.55(3H, bs).

【0203】実施例196

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-[(1H-インドール-5-イルオキシ)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩
(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-クロロアセチル]アミノブチルアミド(0.57 g, 0.92 mmol), 5-ヒドロキシインドール(0.18 g, 1.4 mmol), 炭酸カリウム(0.19 g, 1.4 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を60℃で8時間撹拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-[(1H-インドール-5-イルオキシ)アセチル]]アミノブチルアミド(0.47 g, 71%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₄H₃₀N₄O₆ClF₂・1/4H₂O として

理論値: C, 65.08; H, 5.67; N, 7.78.

実測値: C, 65.14; H, 5.71; N, 7.50.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.42(9H, s), 1.86(2H, m), 2.25(2H, m), 3.75(2H, m), 4.22(2H, d, J=5.4Hz), 4.43(2H, d, J=6.2Hz), 4.53(2H, s), 5.06(1H, bs), 6.32(1H, s), 6.55(1H, bs), 6.73-7.36(15H, m), 8.32(1H, bs).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-[(1H-インドール-5-イルオキシ)アセチル]]アミノブチルアミド(0.33 g, 0.46 mmol)の2規定塩化水素 酢酸エチル溶液(6 ml)を室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-[(1H-インドール-5-イルオキシ)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.30 g, 99%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₄H₃₀N₄O₆Cl₂F₂H₂O として

理論値: C, 60.99; H, 5.27; N, 8.37.

実測値: C, 60.91; H, 5.15; N, 8.22.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.73(2H, m), 2.22(2H, m), 3.44(1H, m), 3.79(1H, m), 4.03(2H, m), 4.26(2H, d, J=5.0Hz), 4.53(2H, m), 6.84-7.72(16H, m), 8.54(4H, m), 10.68(1H, bs).

【0204】実施例197

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-[(6-エトキシベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-クロロアセチル]アミノブチルアミド(0.67 g, 1.1 mmol), 6-エトキシ-2-メルカプトベンゾチアゾール(0.34 g, 1.6 mmol), 炭酸カリウム(0.22 g, 1.6 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を60℃で12時間撹拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(6-エトキシベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)アセチル]]アミノブチルアミド(0.38 g, 44 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{28}N_4O_6ClFS_2 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 59.88; H, 5.40; N, 6.98.

実測値: C, 60.21; H, 5.44; N, 6.94.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 1.43(3H, t, J=6.8 Hz), 1.87(2H, m), 2.28(2H, m), 3.77(2H, m), 3.95(1H, d, J=15.4 Hz), 4.05(2H, q, J=6.8 Hz), 4.17(1H, d, J=15.4 Hz), 4.26(2H, d, J=5.8 Hz), 4.42(2H, d, J=5.8 Hz), 5.12(1H, bs), 6.46(1H, bs), 6.85-7.37(13H, m), 7.60(1H, d).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(6-エトキシベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)アセチル]]アミノブチルアミド(0.28 g, 0.36 mmol)の2規定塩化水素 酢酸エチル溶液(6 ml)を室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(6-エトキシベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)アセチル]]アミノブチルアミド塩酸塩(0.26 g, 99 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{28}N_4O_6Cl_2FS_2 \cdot 2H_2O$ として

理論値: C, 54.90; H, 5.13; N, 7.32.

実測値: C, 54.60; H, 5.13; N, 7.25.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.34(3H, t, J=6.8 Hz), 1.72(2H, m), 2.21(2H, m), 3.46(1H, m), 3.80(1H, m), 3.98-4.10(5H, m), 4.20-4.28(3H, m), 6.88-7.71(14H, m), 8.44(1H, m), 8.62(1H, bs).

【0205】実施例198

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[4-(アミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-アミノベンジルカルバミド酸 tert-ブチルエステル

4-アミノベンジルアミン(24.3 g, 199 mmol)のテトラヒドロフラン(400 ml)の氷冷した撹拌溶液に、二炭酸ジ-tert-

tert-ブチル(43.9 g, 199 mmol)を滴下した。

得られた反応混合物を0℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮して、残留物を酢酸エチルで希釈し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残留物をヘキサンから結晶化してろ取した。(4-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル(41.9 g, 94.8 %)の結晶を得た。
融点 69-70℃.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.47(9H, s), 3.62(2H, bs), 4.19(2H, d, J=5.8 Hz), 4.73(1H, bs), 6.65(2H, d, J=8.6 Hz), 7.08(2H, d, J=8.6 Hz).

(2) [4-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

(4-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル(89.2 g, 401 mmol), α -フルオロニトロベンゼン(56.7 g, 401 mmol)と炭酸カリウム(55.4 g, 401 mmol)の混合物を、窒素雰囲気下140℃で2時間撹拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して[4-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステルの結晶(36 g, 26 %)を得た。

融点 121-123℃

元素分析値 $C_{18}H_{18}N_2O_6$ として

理論値: C, 62.96; H, 6.16; N, 12.24.

実測値: C, 62.71; H, 6.05; N, 12.12.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.49(9H, s), 4.34(2H, d, J=6 Hz), 4.92(1H, bs), 6.78(1H, t, J=7.2 Hz), 7.18-7.37(6H, m), 8.21(1H, d, J=8.6 Hz), 9.47(1H, bs).

【0206】(3) [4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル
[4-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(36 g, 105 mmol)のエタノール溶液に10% 炭素担持パラジウム(4 g)を添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に4時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留した固体をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(29.5 g, 89.9 %)の結晶を得た。

融点 117-119℃

元素分析値 $C_{18}H_{18}N_2O_2$ として

理論値: C, 68.88; H, 7.40; N, 13.41.

実測値: C, 69.09; H, 7.55; N, 13.48.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.46(9H, s), 3.78(2H, bs), 4.21(2H, d, J=5.4 Hz), 4.73(1H, bs), 5.19(1H, bs), 6.69-7.15(8H, m).

(4) [4-[2-(4-ピフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(29.5 g, 94.1 mmol), 4-フェニルベ

ンズアルデヒドのエタノール溶液(500 ml)に酢酸(5.4 g, 94 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で30分撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(7.1 g, 117 mmol)を添加した。その後、0℃で1時間、室温で30分撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して[4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(4.05 g, 90 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45(9H, s), 4.21(2H, d, J=5.4Hz), 4.39(2H, s), 4.75(1H, bs), 5.12(1H, bs), 6.68-7.59(16H, m)。

【0207】(5) [4-(2-アミノフェニル)アミノ]ベンジルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(4.2 g, 14 mmol), 4-ブロモ酪酸 エチルエステル(7.7 ml, 54 mmol), 炭酸カリウム(2.1 g, 15 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合物を90℃で4時間撹拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(4.8 g, 83 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.23(3H, t, J=6.8Hz), 1.45(9H, s), 1.82-1.98(2H, m), 2.36(2H, t, J=7.2Hz), 3.18(2H, t, J=7.0Hz), 4.07(2H, q, J=6.8Hz), 4.11(2H, bs), 4.20(2H, d, J=5.6Hz), 4.77(1H, bs), 5.09(1H, bs), 6.94-7.26(8H, m)。

(6) 4-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(5.0 g, 12 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.6 g, 13 mmol)のテトラヒドロフラン(150 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド(2.8 g, 13 mmol)を0℃に加えた。反応液を0℃で30分間、室温で30分間撹拌後、再度4-ジメチルアミノピリジン(1.6 g, 13 mmol), 4-フェニルベンゾイルクロリド(2.8 g, 13 mmol)を0℃に加えた。反応液を0℃で30分間、室温で30分間撹拌後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(3.1 g, 44%)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.17(3H, t, J=7.2Hz), 1.45(9H, s), 1.78-1.98(2H, m), 2.33-2.42(2H, m), 3.10-3.30(2H, m), 4.07(2H, q, J=7.2Hz), 4.11(2H, d, J=5.8Hz), 4.62(1H, bs), 4.88(1H, bs), 6.47-7.66(17H, m)。

【0208】(7) 4-[N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]-N-(4-フェ

ニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(3.0 g, 4.9 mmol)のテトラヒドロフラン(30 ml)とメタノール(30 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(10 ml, 10 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で2時間撹拌した。反応液に水と硫酸水素カリウム(1.4 g, 10 mmol)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-[N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (2.5 g, 87 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46(9H, s), 1.83-1.95(2H, m), 2.39(2H, t, J=7.2Hz), 3.18-3.36(2H, m), 4.19(2H, d, J=6.0Hz), 4.79(1H, bs), 5.39(1H, bs), 6.78-7.60(17H, m)。

(8) 4-[N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(0.50 g, 1.0 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.23 ml, 2.0 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.30 ml, 2.0 mmol), トリエチルアミン(0.28 ml, 2.0 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(6 ml)の混合物を室温で12時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.21 g, 31 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.46(9H, s), 1.88-1.98(2H, m), 2.27(2H, t, J=7.0Hz), 3.25-3.51(2H, m), 4.20(2H, d, J=6.0Hz), 4.44(2H, d, J=5.6Hz), 4.82(1H, bs), 5.50(1H, bs), 6.70(1H, t, J=5.6Hz), 6.81-7.57(21H, m)。

(9) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.17 g, 0.25 mmol)の酢酸エチル(1 ml)溶液に、4規定塩化水素 酢酸エチル溶液(1 ml)を加えて室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[4-(アミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 2塩酸塩(0.13 g, 79 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₇H₄₂N₄O₂Cl₂F・0.4H₂Oとして

理論値: C, 66.65; H, 5.71; N, 8.40。

実測値: C, 66.88; H, 5.98; N, 8.15。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.99-2.12(2H, m), 2.41(2H, t, J=6.6Hz), 3.77-3.87(2H, m), 4.18(2H, d, J=5.8Hz), 4.28(2H, d, J=5.4Hz), 4.70(2H, b

s), 7.08-7.89 (20H, m), 8.23 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.57 (1H, t, J=5.8 Hz), 8.79 (3H, bs).

【0209】実施例199

N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルスルファニル)アセチル]]アミノプロピオンアミド 塩酸塩

(1) 3-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノプロピオン酸 エチルエステル(2.5 g, 5.5 mmol)のテトラヒドロフラン(40 ml)とエタノール(40 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(20ml, 20 mmol)を添加した, 得られた混合物を60℃で1時間攪拌した, 反応液に水, 硫酸水素カリウムを加えた後, 酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して非結晶性固体を得た,

得られた固体と 2-フルオロフェニルアミン(1.1 g, 8.2 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(2.1 g, 11 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HCBt)(1.5 g, 11 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で4時間攪拌した, 反応液を水に注ぎ, 酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノプロピオンアミド(2.9 g, 98 %)の油状物を得た,

(2) N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノプロピオンアミド(2.9g, 5.4 mmol), プロモアセチルブロミド(2.2 g, 11 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(10 ml)の混合物を室温で1時間攪拌した, 反応液を水に注ぎ, 酢酸エチルで抽出した, 抽出液をブラインで洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-プロモアセチル]アミノプロピオンアミド(0.97 g, 27 %)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{23}H_{24}N_6O_5BrClF \cdot H_2O$ として

理論値: C, 54.68; H, 5.33; N, 6.17.

実測値: C, 54.71; H, 5.38; N, 6.26.

1H -NMR(CDC $_3$) δ : 1.44(9H, s), 2.49(2H, m), 2.83(2H, m), 3.46(2H, m), 3.69(2H, m), 3.84(1H, m), 3.97(1H, m), 4.30(2H, d, J=5.6Hz), 5.02(1H, bs), 6.20(1

H, bs), 6.86-7.40(11H, m).

【0210】(3) N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-プロモアセチル]アミノプロピオンアミド (0.94 g, 1.4 mmol), 2-メトキシ-1,3,4-チアゾール-5-チオール(0.18 g, 1.4 mmol), 炭酸カリウム(0.3 g, 2.1 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を60℃で1時間攪拌した, 反応液を冷却後, 水に注ぎ, 酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水, ブラインで洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, N-(2-フルオロベンジル)-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルスルファニル)アセチル]]アミノプロピオンアミド(0.49 g, 48 %)の非結晶性固体を得た,

元素分析値 $C_{23}H_{24}N_6O_5ClFS_2$ として

理論値: C, 57.17; H, 5.22; N, 9.80.

実測値: C, 56.89; H, 5.43; N, 9.51.

1H -NMR(CDC $_3$) δ : 1.42(9H, s), 2.42(1H, m), 2.52(1H, m), 2.69(3H, s), 2.83(2H, m), 3.47(2H, m), 3.80-4.17(4H, m), 4.30(2H, d, J=6.2Hz), 5.34(1H, bs), 6.40(1H, m), 6.87-7.38(11H, m).

(4) N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルスルファニル)アセチル]]アミノプロピオンアミド (0.34 g, 0.47 mmol)の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(6 ml)を室温で1時間攪拌した, 反応液を減圧下濃縮した, 析出した固体をろ取した後, エチルエーテルで洗浄してN-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルスルファニル)アセチル]]アミノプロピオンアミド 塩酸塩(0.3 g, 97 %)の非結晶性固体を得た,

元素分析値 $C_{23}H_{24}N_6O_5Cl_2FS_2 \cdot H_2O$ として

理論値: C, 52.09; H, 4.82; N, 10.47.

実測値: C, 52.27; H, 4.84; N, 10.40.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.35(2H, m), 2.65(3H, s), 2.70(2H, m), 3.22(2H, m), 3.66(1H, m), 3.88-4.13(5H, m), 6.88(1H, d), 7.07-7.59(10H, m), 8.18(1H, m), 8.57(3H, bs).

【0211】実施例200

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.56 g, 1 mmol), 9H-フルオレン-2-カルボニルクロリド(0.34 g, 1.5 mmol)

とN,N-ジメチルアセトアミド(10 ml)の混合物を室温で6時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-1-カルボニル)]アミノブチルアミド(0.45 g, 59 %)の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{24} -27^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{24}H_{28}N_2O_5ClF$ として

理論値: C, 70.62; H, 5.79; N, 5.62.

実測値: C, 70.44; H, 5.66; N, 5.49.

1H -NMR(CDCl₃) δ : 1.26(3H, m), 1.39(9H, s), 1.98(2H, m), 2.40(2H, m), 3.76(2H, s), 3.82(1H, m), 4.14(1H, m), 4.52(2H, d, J=5.4Hz), 4.53(1H, m), 6.41-6.64(3H, m), 6.98-7.35(12H, m), 7.51-7.60(3H, m), 7.76(1H, d).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド(0.3 g, 0.4 mmol)の酢酸エチル(3 ml)溶液に4規定塩化水素 酢酸エチル溶液(3 ml)加えて、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.27 g, 99 %)の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{24} +1.2^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{24}H_{28}N_2O_5Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.53; H, 5.38; N, 6.06.

実測値: C, 67.37; H, 5.58; N, 5.95.

1H -NMR(DMSO-d₆) δ : 1.47(3H, d, J=5.8Hz), 1.84(2H, m), 2.28(2H, m), 3.83(4H, m), 4.30(3H, m), 6.57(1H, bs), 6.67(1H, m), 7.14-7.38(11H, m), 7.57(3H, m), 7.76(1H, d), 7.88(1H, d), 8.49(1H, m), 8.66(3H, bs).

【0212】実施例201

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(ベンゼンスルホニル)アミノフェニル]アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.54 g, 0.97 mmol), [4-(ベンゼンスルホニル)アミノフェニル]アセチルクロリド(0.39 g, 1.3 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(10 ml)の混合物を室温で4時間撹拌した。

反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[[4-(ベンゼンスルホニル)アミノフェニル]アセチル]-N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.5 g, 62 %)の非結晶性固体を得た。

10 $[\alpha]_D^{24} -24^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{44}H_{48}N_4O_5ClFS \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 63.03; H, 5.65; N, 6.68.

実測値: C, 63.31; H, 5.84; N, 6.37.

1H -NMR(CDCl₃) δ : 1.39(12H, m), 1.87(2H, m), 2.26(2H, m), 3.72(2H, m), 3.63(1H, m), 4.44(2H, d, J=5.2 Hz), 4.68(1H, m), 5.08(1H, d), 6.65-7.52(20H, m), 7.72(2H, d).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(ベンゼンスルホニル)アミノフェニル]アセチル]]アミノブチルアミド(0.33 g, 0.4 mmol)の酢酸エチル(3ml)溶液に4規定塩化水素 酢酸エチル溶液(3 ml)加えて、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(ベンゼンスルホニル)アミノフェニル]アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.29 g, 96 %)の非結晶性固体を得た。

30 $[\alpha]_D^{24} -2.8^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{39}H_{40}N_4O_5Cl_2FS \cdot 1.5H_2O$ として

理論値: C, 59.09; H, 5.34; N, 7.07.

実測値: C, 59.33; H, 5.25; N, 6.91.

1H -NMR(DMSO-d₆) δ : 1.49(3H, d, J=4.0Hz), 1.67(2H, m), 2.16(2H, m), 3.33(4H, m), 4.25(2H, d, J=5.6 Hz), 4.41(1H, m), 6.82-7.59(18H, m), 7.75(2H, m), 8.40(1H, m), 8.66(3H, bs), 10.32(1H, s).

【0213】実施例202

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(2'-メトキシビフェニル-4-イル)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-ブロモフェニル酢酸(25 g, 120 mmol)のエタノール(300 ml)溶液に濃硫酸(10 ml)を加えて、15時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮して、残留物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-ブロモフェニル酢酸 エチルエステル(28 g, 99 %)の油状物を得た。 1H -NMR(CDCl₃) δ : 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 3.56(2H, s), 4.15(2H, q, J=7.2Hz), 7.14-7.20(2H,

m), 7.42-7.49(2H, m).

得られた4-ブロモフェニル酢酸 エチルエステル(16 g, 66 mmol), 2-メトキシフェニルボロン酸(10 g, 66 mmol), 炭酸ナトリウム(17.5 g, 165 mmol), トルエン(50 ml), エタノール(50 ml)と水(50 ml)の混合物をアルゴン雰囲気下に室温で30分攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.9 g, 1.6mmol)を添加した後、15時間加熱還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2'-メトキシ-4-ビフェニル)酢酸 エチルエステル(17.3 g, 97 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.27(3H, t, J=7.2Hz), 3.65(2H, s), 3.81(3H, s), 4.17(2H, q, J=7.2Hz), 6.96-7.06(2H, m), 7.26-7.35(4H, m), 7.49(2H, d, J=8.4Hz). この(2'-メトキシ-4-ビフェニル)酢酸 エチルエステル(17.3 g, 64 mmol)のエタノール(80 ml)溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(70 ml, 70 mmol)を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物に水を加えて、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。(2'-メトキシ-4-ビフェニル)酢酸(14.7 g, 95 %)の固体を得た。

融点 174-176°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 3.69(2H, s), 3.80(3H, s), 6.96-7.05(2H, m), 7.25-7.35(4H, m), 7.51(2H, d, J=8.0Hz).

(2'-メトキシ-4-ビフェニル)酢酸(0.39 g, 1.6mmol), オキサリルクロリド(0.41 g, 3.2 mmol), N,N-ジメチルホルムアミド(0.3 ml)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル)]アミノブチルアミド(0.6 g, 1.1 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(10 ml)を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定 水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル)]アミノブチルアミド(0.74 g, 88 %)の非結晶性固体を得た。

[α]_D²⁴ -29° (C=0.5, MeOH)

元素分析値 C₄₁H₄₇N₃O₆ClF·1/2H₂Oとして

理論値: C, 68.47; H, 6.13; N, 5.32.

実測値: C, 68.35; H, 6.08; N, 5.07.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.38(12H, m), 1.86(2H, m), 2.27(2H, m), 3.54(2H, m), 3.74(2H, m), 3.79(3H, s), 4.46

(2H, d, J=6.2Hz), 4.69(1H, m), 4.96(1H, m), 6.74-7.50(20H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル)]アミノブチルアミド(0.35 g, 0.45 mmol)の酢酸エチル(3 ml)溶液に4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(3 ml)加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル)]アミノブチルアミド塩酸塩(0.32 g, 99 %)の非結晶性固体を得た。

[α]_D²⁴ -1.0° (C=0.5, MeOH)

元素分析値 C₄₀H₄₀N₃O₆Cl₂F·H₂Oとして

理論値: C, 65.39; H, 5.76; N, 5.72.

実測値: C, 65.18; H, 5.73; N, 5.59.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.50(3H, d, J=6.6Hz), 1.73(2H, m), 2.20(2H, m), 3.47(2H, m), 3.71(2H, m), 3.75(3H, s), 4.27(2H, d, J=5.2Hz), 4.42(1H, m), 6.88-7.55(19H, m), 8.42(1H, m), 8.65(3H, bs).

【0214】実施例203

N-[(1R)-1-インダニル]-4-[N'-(2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-(2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル)]アミノ酪酸(0.71 g, 1.1 mmol), (R)-1-アミノインダン(0.25 g, 1.9 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.44 g, 2.3 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBt)(0.31 g, 2.3 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で16時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[(R)-1-インダニル]-4-[N'-(2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル)]アミノブチルアミド(0.67 g, 79 %)の非結晶性固体を得た。

[α]_D²⁴ +17° (C=0.5, MeOH)

元素分析値 C₄₈H₄₈N₃O₆Cl·1/2H₂Oとして

理論値: C, 71.75; H, 6.29; N, 5.58.

実測値: C, 71.69; H, 6.52; N, 5.47.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.32(3H, d), 1.38(9H, s), 1.85(1H, m), 2.02(2H, m), 2.39(2H, m), 2.50(1H, m), 2.88(2H, m), 3.85(1H, m), 4.09(1H, m), 4.17(1H, m), 4.87(1H, bs), 5.50(1H, m), 6.42-6.74(4H, m), 6.98-7.

57(17H, m).

(2) N-[(R)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N''-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.33 g, 0.44 mmol)の酢酸エチル(3 ml)溶液に、4規定 塩化水素酢酸エチル溶液(3 ml)を加えて、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[(R)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N''-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.3 g, 100 %)の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{24} +47^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{24}H_{29}N_3O_5Cl_2 \cdot 2H_2O$ として

理論値: C, 67.03; H, 6.05; N, 5.86.

実測値: C, 67.14; H, 5.93; N, 5.81.

^1H-NMR (DMSO- d_6) δ : 1.49(3H, d, J=6.6Hz), 1.71-1.87(3H, m), 2.25-2.37(3H, m), 2.85(2H, m), 3.87(2H, m), 4.38(1H, m), 5.27(1H, m), 6.61(1H, s), 6.73(1H, m), 7.14-7.68(18H, m), 8.31(1H, d), 8.66(3H, b s).

【0215】実施例204

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1R)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N''-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) (R)-1-(3-メトキシフェニル)エチルアミン(10 g, 66 mmol)のジクロロメタン(100 ml)溶液に三臭化ホウ素(19 ml, 200mmol)のジクロロメタン(50 ml)溶液を-78℃で滴下した。その温度で30分撹拌した後、室温で1時間反応した。反応液にメタノールを加えて反応を止めた後、減圧下に濃縮した。残留物にテトラヒドロフラン(200 ml), トリエチルアミン(33.8 g, 330 mmol)と二炭酸ジ-tert-ブチル(14.5 g, 66 mmol)を加えた。得られた混合物を2時間加熱還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定 塩酸、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。(1R)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(13.7 g, 87 %)の油状物を得た。

^1H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42(9H, s), 1.46(3H, s), 4.71(1H, m), 4.90(1H, m), 6.68-6.81(3H, m), 6.94(1H, s), 7.14(1H, m).

(2) 4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン(10.6 g, 54 mmol), (1R)-1-(3-ヒドロキシフェニル)エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(13.7 g, 58 mmol), 炭酸カリウム(8.7 g, 63 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(150 ml)の混合物を100℃で1時間撹拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を

留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、得られた結晶をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、(1R)-(-)-1-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(12.9 g, 60 %)の結晶を得た。融点 94-96℃ $[\alpha]_D^{24} +50^\circ$ (C=0.5, MeOH) 元素分析値 $C_{19}H_{21}N_3O_6Cl$ として理論値: C, 58.09; H, 5.39; N, 7.13.

実測値: C, 58.12; H, 5.42; N, 7.04.

^1H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41(12H, m), 4.80(2H, m), 6.93-7.42(6H, m), 7.93(1H, d).

【0216】(3) (1S)-(-)-1-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]エチルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.5 g, 8.9 mmol)の酢酸エチル(50 ml)溶液に5 % 炭素担持パラジウム(1.1 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に1時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物と4-プロモ酪酸エチルエステル(7 g, 36 mmol), 炭酸カリウム(3.7 g, 27 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)の混合物を80℃で72時間撹拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-[(1R)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(2.4 g, 56 %)の油状物を得た。

^1H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.41(12H, m), 1.93(2H, m), 2.37(2H, m), 3.19(2H, m), 4.11(2H, q, J=7.0Hz), 4.21(1H, m), 4.79(2H, m), 6.61-7.32(7H, m).

(4) 4-[N-[2-[3-[(1R)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸エチルエステル(2.4 g, 5 mmol), 4-フェニルベンゾイルクロリド(1.6 g, 7.5 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(50 ml)の混合物を室温で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定 水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-[(1R)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.8 g, 86 %)の油状物を得た。

元素分析値 $C_{23}H_{24}N_2O_6Cl$ として

理論値: C, 69.45; H, 6.29; N, 4.26.

実測値: C, 69.22; H, 6.43; N, 4.20.

^1H-NMR (CDCl₃) δ : 1.23(3H, t, J=7.0Hz), 1.33(3H, m), 1.40(9H, s), 2.01(2H, m), 2.47(2H, m), 3.87(1H, m), 4.06(1H, m), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 4.70(1H, m), 4.80(1H, bs), 6.44-6.53(2H, m), 6.67(1H, d), 6.97-7.59(13H, m).

【0217】(5) 4-[N-[2-[3-[(1R)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.5 g, 3.8 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)とエタノール(20 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(20 ml, 20 mmol)を添加した、得られた混合物を60℃で1時間攪拌した、反応液を水に注ぎ、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した、抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、4-[N-[2-[3-[(1R)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(2.4 g, 100 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{27}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.76; H, 6.00; N, 4.39.

実測値: C, 67.76; H, 6.19; N, 4.28.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.39(3H, m), 1.42(9H, s), 1.97(2H, m), 2.50(2H, m), 4.00(1H, m), 4.10(1H, m), 4.66(1H, m), 5.00(1H, bs), 6.59-7.07(6H, m), 7.30-7.58(11H, m).

(6) 4-[N-[2-[3-[(1R)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(1.0 g, 1.6 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.3 g, 2.4 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.61 g, 3.2 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBT)(0.43 g, 3.2 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で12時間攪拌した、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した、抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1R)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.48 g, 41 %)の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{24} +27^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{41}H_{44}N_4O_8ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.30; H, 5.95; N, 5.64.

実測値: C, 69.60; H, 6.16; N, 5.62. 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.33(3H, d), 1.39(9H, s), 1.98(2H, m), 2.39(2H, m), 3.81(1H, m), 4.12(1H, m), 4.51(2H, d, J=5.8 Hz), 4.66(1H, m), 4.86(1H, bs), 6.43(1H, d), 6.45(1H, s), 6.63(1H, d), 6.91(1H, bs), 6.98-7.59(17H, m).

(7) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1R)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.32 g, 0.48 mmol)の酢酸エチル(3 ml)溶液に4規定 塩化水素酢酸エチル溶液(3 ml)を加えて、室温

で1時間攪拌した、反応液を減圧下濃縮した、析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-[(1R)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.3 g, 94 %)の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{24} +0.1^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{38}H_{40}N_4O_8Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 66.96; H, 5.47; N, 6.16.

実測値: C, 66.65; H, 5.44; N, 6.28.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.49(3H, d, J=6.6 Hz), 1.83(2H, m), 2.27(2H, m), 3.78(2H, m), 4.29(2H, d, J=5.2 Hz), 4.43(1H, m), 6.59(1H, s), 6.70(1H, m), 7.11-7.68(18H, m), 8.47(1H, m), 8.66(3H, bs).

【0218】実施例205

20 N-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[[[2-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]-4-フェニルベンズアミド塩酸塩

(1) 4-[N-[2-[3-[(1S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(1.0 g, 1.6 mmol), ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)(0.67 g, 2.4 mmol), トリエチルアミン(0.2 g, 2.0 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で6時間攪拌した、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した、抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン(20 ml)を加えて、得られた混合物を加熱還流下に3時間攪拌した、その後、反応液に2-フルオロベンジルアミン(0.5 g, 4.0 mmol)を添加して、更に2時間還流した、反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した、抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(1S)-1-[3-[2-[(4-フェニルベンゾイル)3-[[[2-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]フェニル]エチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.66 g, 55 %)の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{24} -24^\circ$ (C=0.5, MeOH) 元素分析値 $C_{41}H_{44}N_4O_8ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.93; H, 5.97; N, 7.37.

実測値: C, 68.02; H, 5.98; N, 7.27.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.31(3H, m), 1.37(9H, s), 1.76(2H, m), 3.36(2H, m), 3.77(1H, m), 4.17(1H, m), 4.43(2H, d, J=5.8 Hz), 4.66(1H, bs), 4.84(1H, m), 5.09(1

161

H, m), 5.75(1H, m), 6.42(1H, m), 6.53-6.65(2H, m), 6.95-7.58(17H, m).

(2) (1S)-1-[3-[2-[(4-フェニルベンゾイル)[3-[[[(2-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]フェニル]エチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.36 g, 0.48 mmol) の酢酸エチル (3 ml) 溶液に、4規定 塩化水素 酢酸エチル 溶液 (3 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-[3-[(1S)-1-アミノエチル]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[[[(2-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]-4-フェニルベンズアミド塩酸塩 (0.31 g, 95 %) の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{25} -2.1^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{28}H_{32}N_4O_3Cl_2 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 65.52; H, 5.50; N, 8.04.

実測値: C, 65.27; H, 5.57; N, 7.89.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.49(3H, d, J=6.6Hz), 1.69(2H, m), 3.11(2H, m), 3.81(2H, m), 4.25(2H, m), 4.40(1H, m), 6.29(1H, m), 6.58(3H, m), 7.10-7.69(18H, m), 8.61(3H, bs).

【0219】実施例206

N-[(R)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (0.8 g, 1.3 mmol), (R)-1-アミノインダン (0.32 g, 2.4 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC) (0.5 g, 2.6 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBt) (0.35 g, 2.6 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[(R)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.79 g, 83 %) の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{25} +45^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{44}H_{44}N_4O_6Cl$ として理論値: C, 72.36; H, 6.07; N, 5.75.

実測値: C, 72.20; H, 6.06; N, 5.81.

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.42(9H, s), 1.88(1H, m), 2.00(2H, m), 2.37(2H, m), 2.56(1H, m), 2.88(2H, m), 3.84(1H, m), 4.10-4.19(3H, m), 4.98(1H, bs), 5.50(1H, m), 6.48(1H, bs), 6.56-6.62(3H, m),

162

7.04(2H, m), 7.18-7.58(15H, m).

(2) N-[(R)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.22 g, 0.31 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に、4規定 塩化水素 酢酸エチル 溶液 (2 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[(R)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.2 g, 98 %) の非結晶性固体を得た。
 $[\alpha]_D^{25} +46^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{39}H_{38}N_4O_3Cl_2 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.33; H, 5.67; N, 6.22.

実測値: C, 69.30; H, 5.81; N, 6.11.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.70-1.91(3H, m), 2.24(2H, m), 2.31(1H, m), 2.82(2H, m), 3.79(2H, m), 4.10(2H, m), 5.27(1H, m), 6.62(1H, s), 6.76(1H, m), 7.15-7.68(18H, m), 8.29(1H, d), 8.46(2H, bs).

【0220】実施例207

N-[(S)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 (0.5 g, 0.8 mmol), (S)-1-アミノインダン (0.23 g, 1.7 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC) (0.31 g, 1.6 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBt) (0.22 g, 1.6 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[(S)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド (0.54 g, 91 %) の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{25} -38^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{44}H_{44}N_4O_6Cl$ として理論値: C, 72.36; H, 6.07; N, 5.75.

実測値: C, 72.10; H, 6.23; N, 5.57.

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.42(9H, s), 1.88(1H, m), 2.00(2H, m), 2.37(2H, m), 2.56(1H, m), 2.88(2H, m), 3.84(1H, m), 4.10-4.19(3H, m), 4.98(1H, bs), 5.50(1H, m), 6.48(1H, bs), 6.56-6.62(3H, m), 7.04(2H, m), 7.18-7.58(15H, m).

(2) N-[(S)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド

(0.22 g, 0.30 mmol)の酢酸エチル(2 ml)溶液に、4規定塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[(S)-1-インダニル]-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.19 g, 97 %)の非結晶性固体を得た。 $[\alpha]_D^{25} -51^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{23}H_{26}N_2O_5Cl_2 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.33; H, 5.67; N, 6.22.

実測値: C, 69.34; H, 5.75; N, 6.21.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.70-1.91(3H, m), 2.24(2H, m), 2.31(1H, m), 2.82(2H, m), 3.79(2H, m), 4.10(2H, m), 5.27(1H, m), 6.62(1H, s), 6.76(1H, m), 7.15-7.68(18H, m), 8.29(1H, d), 8.46(2H, bs).

【0221】実施例208

N-[(R)-1-フェニルエチル]-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(0.6 g, 0.97 mmol), (R)-1-フェニルエチルアミン(0.25 g, 2.1 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.38 g, 2.0 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBT)(0.26 g, 2.0 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で6時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[(R)-1-フェニルエチル]-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.68 g, 97 %)の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{25} +33^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{24}H_{28}N_2O_5Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 71.01; H, 6.24; N, 5.78.

実測値: C, 71.08; H, 6.15; N, 5.59.

1H -NMR(CDCl $_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.52(3H, m), 1.92(2H, m), 2.33(2H, m), 3.80(1H, m), 4.10-4.17(3H, m), 4.93(1H, bs), 5.15(1H, m), 6.44(1H, m), 6.55-6.63(2H, m), 7.00-7.10(3H, m), 7.15-7.48(14H, m), 7.54-7.59(2H, m).

(2) N-[(R)-1-フェニルエチル]-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.31 g, 0.43 mmol)の酢酸エチル(2 ml)溶液に、4規定塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体

をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[(R)-1-フェニルエチル]-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.24 g, 84 %)の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{25} +35^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{23}H_{26}N_2O_5Cl_2 \cdot 1/2H_2O$ として理論値: C, 68.77; H, 5.77; N, 6.33. 実測値: C, 68.48; H, 5.89; N, 6.31.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.32(3H, d, J=7.0Hz), 1.79(2H, m), 2.22(2H, m), 3.74(2H, m), 4.01(2H, m), 4.90(1H, m), 6.59(1H, s), 6.69(1H, s), 7.12-7.68(19H, m), 8.40(3H, bs).

【0222】実施例209

N-[(S)-1-フェニルエチル]-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(0.45 g, 0.73 mmol), (S)-1-フェニルエチルアミン(0.18 g, 1.5 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.29 g, 1.5 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBT)(0.20 g, 1.5 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(8 ml)の混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[(S)-1-フェニルエチル]-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.50 g, 94 %)の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{25} -27^\circ$ (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{24}H_{28}N_2O_5Cl$ として

理論値: C, 71.90; H, 6.17; N, 5.85.

実測値: C, 71.70; H, 6.42; N, 5.69.

1H -NMR(CDCl $_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.52(3H, m), 1.92(2H, m), 2.33(2H, m), 3.80(1H, m), 4.10-4.19(3H, m), 4.95(1H, bs), 5.15(1H, m), 6.44(1H, m), 6.55-6.63(2H, m), 7.00-7.10(3H, m), 7.15-7.48(14H, m), 7.54-7.59(2H, m).

(2) N-[(S)-1-フェニルエチル]-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.31 g, 0.43 mmol)の酢酸エチル(2 ml)溶液に、4規定塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[(S)-1-フェニルエチル]-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.24 g, 84 %)の非結晶性固体を得た。

165

ル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルペンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.24 g, 84 %)の非結晶性固体を得た。

$[\alpha]_D^{25}$ 34° (C=0.5, MeOH)

元素分析値 $C_{23}H_{27}N_3O_3Cl_2$ として

理論値: C, 69.72; H, 5.70; N, 6.42.

実測値: C, 69.33; H, 6.03; N, 6.23.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.32(3H, d, J=7.0Hz), 1.80(2H, m), 2.23(2H, m), 3.79(2H, m), 4.01(2H, m), 4.91(1H, m), 6.60(1H, s), 6.74(1H, m), 7.14-7.69(19H, m), 8.50(3H, m).

【0223】実施例210

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(5-プロモ-2-フランカルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)]アミノ酪酸 エチルエステル(1.5 g, 3.2 mmol), 5-プロモフランカルボニルクロリド(0.82 g, 3.9 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(15 ml)の混合物を室温で5時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-(5-プロモ-2-フランカルボニル)-N-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)]アミノ酪酸 エチルエステル(1.7 g, 82 %)の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{24}H_{28}N_2O_7BrCl$ として

理論値: C, 54.77; H, 5.07; N, 4.41.

実測値: C, 54.68; H, 5.04; N, 4.49.

1H -NMR(CDCl₃) δ : 1.22(3H, t, J=7.0Hz), 1.45(9H, s), 1.96(2H, m), 2.43(2H, m), 3.86(2H, m), 4.10(2H, q, J=7.0Hz), 4.28(2H, d, J=5.6Hz), 4.96(1H, bs), 6.28(2H, m), 6.74-6.80(3H, m), 7.10(2H, m), 7.21-7.34(2H, m).

(2) 4-[N-(5-プロモ-2-フランカルボニル)-N-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)]アミノ酪酸 エチルエステル(1.5g, 2.3 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)とエタノール(20 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10 ml, 10 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残留物と2-フルオロベンジルアミン(0.45 g, 3.6 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.89 g, 4.6 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBT)(0.63 g, 4.6 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(6 ml)の混合物を室温で12時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽

166

出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(5-プロモ-2-フランカルボニル)-N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)]アミノブチルアミド(1.2 g, 74 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{28}N_2O_6BrClF$ として

理論値: C, 57.11; H, 4.79; N, 5.88.

10 実測値: C, 57.06; H, 4.98; N, 6.02.

1H -NMR(CDCl₃) δ : 1.44(9H, s), 1.94(2H, m), 2.34(2H, m), 3.82(1H, m), 3.93(1H, m), 4.25(2H, d, J=5.6 Hz), 4.48(2H, d, J=5.8Hz), 5.01(1H, bs), 6.25(2H, m), 6.69-6.78(4H, m), 6.98-7.36(8H, m).

(3) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(5-プロモ-2-フランカルボニル)-N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)]アミノブチルアミド(0.18 g, 0.25 mmol)の酢酸エチル(2 ml)溶液に4規定 塩化水素酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(5-プロモ-2-フランカルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.11 g, 68 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{28}N_2O_6BrCl_2F$ として

理論値: C, 53.48; H, 4.18; N, 6.45.

実測値: C, 53.65; H, 4.46; N, 6.30.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.79(2H, m), 2.23(2H, m), 3.68(1H, m), 3.79(1H, m), 4.01(2H, m), 4.28(2H, d, J=5.0Hz), 6.27(1H, bs), 6.62(1H, d, J=3.6Hz), 6.80(1H, d), 6.85(1H, d, J=3.6Hz), 7.11-7.59(9H, m), 8.42(3H, m).

【0224】実施例211

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(5-フェニル-2-フランカルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(5-プロモ-2-フランカルボニル)-N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)]アミノブチルアミド(0.49 g, 0.68 mmol), フェニルボロン酸(0.13 g, 1.0 mmol), 炭酸ナトリウム(0.24 g, 1.7 mmol), トルエン(20 ml), エタノール(5 ml)と水(5ml)の混合物をアルゴン雰囲気下に室温で10分撹拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(39 mg, 0.034 mmol)を添加した後、12時間加熱還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(2-

167

[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(5-フェニル-2-フランカルボニル)]アミノブチルアミド(0.43 g, 89 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{29}N_3O_6$ ClF として

理論値: C, 67.46; H, 5.52; N, 5.90.

実測値: C, 67.25; H, 5.47; N, 5.86.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42(9H, s), 1.97(2H, m), 2.38(2H, m), 3.85(1H, m), 4.04(1H, m), 4.06(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.50(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.80(1H, bs), 6.60-6.66

(3H, m), 6.82(2H, m), 6.98-7.38(14H, m).
(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(5-フェニル-2-フランカルボニル)]アミノブチルアミド(0.28 g, 0.39 mmol)の酢酸エチル(2 ml)溶液に4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した、反応液を減圧下濃縮した、析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(5-フェニル-2-フランカルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.24 g, 95 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{29}N_3O_6$ Cl₂F として

理論値: C, 64.82; H, 4.97; N, 6.48.

実測値: C, 64.81; H, 5.08; N, 6.25.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.87(2H, m), 2.25(2H, m), 3.70(1H, m), 3.91(3H, m), 4.28(2H, d, $J=5.6$ Hz), 6.72(1H, m), 6.87(2H, m), 7.01-7.42(14H, m), 7.65(1H, d), 8.42(3H, m).

【0225】実施例212

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(2-メトキシフェニル)-2-フランカルボニル]]アミノブチルアミド塩酸塩
(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(5-ブromo-2-フランカルボニル)-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.42 g, 0.59 mmol), 2-メトキシフェニルボロン酸(0.13 g, 0.88 mmol), 炭酸ナトリウム(0.2 g, 1.5 mmol), トルエン(20 ml), エタノール(5 ml)と水(5 ml)の混合物をアルゴン雰囲気下に室温で10分攪拌した、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (34 mg, 0.029 mmol)を添加した後、12時間加熱還流した、反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した、抽出液を水及びブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(2-メトキシフェニル)-2-フランカルボニル]]アミノブチルアミド(0.39 g, 89 %)の非結晶性固体を得た、元素分析値 $C_{41}H_{44}N_3O_7$

168

ClFとして理論値: C, 66.35; H, 5.57; N, 5.66.

実測値: C, 66.05; H, 5.47; N, 5.52.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42(9H, s), 1.97(2H, m), 2.38(2H, m), 3.84(1H, m), 3.92(3H, s), 4.02(2H, d, $J=5.2$ Hz), 4.03(1H, m), 4.50(2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.82(1H, bs), 6.49(1H, s), 6.66(1H, m), 6.78-7.37(16H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(2-メトキシフェニル)-2-フランカルボニル]]アミノブチルアミド(0.25 g, 0.34 mmol)の酢酸エチル(2 ml)溶液に4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した、反応液を減圧下濃縮した、析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(2-メトキシフェニル)-2-フランカルボニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.19 g, 82 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{29}N_3O_6$ Cl₂F として

理論値: C, 63.72; H, 5.05; N, 6.19.

実測値: C, 63.69; H, 5.23; N, 6.20.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.83(2H, m), 2.26(2H, m), 3.70(1H, m), 3.84(3H, m), 3.90(3H, s), 4.28(2H, d, $J=4.4$ Hz), 6.70(1H, m), 6.82-6.93(5H, m), 7.08-7.42(10H, m), 7.64(1H, d), 8.45(3H, m).

【0226】実施例213

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(4-アセチルアミノフェニル)アセチル]-N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-アミノフェニル酢酸 エチルエステル(5.0 g, 28 mmol), アセチルクロリド(2.6 g, 34 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(30 ml)の混合物を室温で30分間攪拌した、反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した、抽出液を水、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、残留物のテトラヒドロフラン(100 ml)とエタノール(100 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(90 ml, 90 mmol)を添加した、得られた混合物を60℃で1時間攪拌した、反応液に水を加えて、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した、抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、残留物をヘキサン-酢酸エチルから結晶化して4-アセトアミドフェニル酢酸(3.8 g, 71 %)の固体を得た、 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.03(3H, s), 3.49(2H, s), 7.71(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.51(2H, d, $J=8.6$ Hz), 9.91(1H, s).

4-アセトアミドフェニル酢酸(1.0 g, 5.2 mmol), オキサリルクロリド(1.3 g, 10 mmol), N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 ml)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液を室温で1時間攪拌した、反応液を減圧下に濃縮した後、4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酢酸 エチルエステル

(1.2 g, 2.6 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(40 ml)を加えた。

得られた混合物を室温で24時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N'-[(4-アセチルアミノフェニル)アセチル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(1.1 g, 67 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{36}N_4O_7Cl$ として

理論値: C, 63.99; H, 6.32; N, 6.58.

実測値: C, 63.80; H, 6.32; N, 6.63.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.20(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.46(9H, s), 1.84(2H, m), 2.34(2H, m), 2.16(3H, s), 3.48(2H, s), 3.51(1H, m), 3.91(1H, m), 4.07(2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.27(2H, m), 5.20(1H, bs), 6.70(2H, m), 6.82-7.18(6H, m), 7.27-7.38(3H, m), 8.00(1H, bs).

(2) 4-[N'-[(4-アセチルアミノフェニル)アセチル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(0.91 g, 1.4 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(8 ml, 8 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残留物と 2-フルオロベンジルアミン(0.30 g, 2.4 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.55 g, 2.9 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBt)(0.39 g, 2.9 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で24時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(4-アセチルアミノフェニル)アセチル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.88 g, 86 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{30}H_{42}N_4O_6ClF$ として

理論値: C, 65.31; H, 5.90; N, 7.81.

実測値: C, 65.21; H, 5.82; N, 7.86.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.45(9H, s), 1.83(2H, m), 2.15(3H, s), 2.22(2H, m), 3.46(2H, s), 3.63(1H, m), 3.78(1H, m), 4.25(2H, m), 4.44(2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.26(1H, bs), 6.68-7.38(16H, m), 7.99(1H, bs).

(3) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(4-アセチルアミノフェニル)アセチル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボ

ニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.59 g, 0.82 mmol)の酢酸エチル(4 ml)溶液に4規定塩化水素 酢酸エチル溶液(4 ml)を加えて、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(4-アセチルアミノフェニル)アセチル]-N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.53 g, 99 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{36}N_4O_4Cl_2F \cdot 1/4H_2O$ として

理論値: C, 62.05; H, 5.44; N, 8.51.

実測値: C, 62.07; H, 5.55; N, 8.26.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.70(2H, m), 2.02(3H, s), 2.19(2H, m), 3.39(2H, s), 3.76(1H, m), 4.05(3H, m), 4.28(2H, m), 6.83-7.45(15H, m), 8.41(1H, bs), 8.54(2H, bs), 10.05(1H, bs).

【0227】実施例 214

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンゾイル]]アミノブチルアミド塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(1.1 g, 2.0 mmol), 4-ニトロベンゾイル クロリド(0.49 g, 2.6 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(20 ml)の混合物を室温で1時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(ニトロベンゾイル)]]アミノブチルアミド(1.3 g, 89 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{30}H_{38}N_4O_6ClF$ として

理論値: C, 61.76; H, 5.33; N, 8.00.

実測値: C, 62.08; H, 5.48; N, 7.90.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.98(2H, m), 2.35(2H, m), 3.86(1H, m), 4.01(1H, m), 4.24(2H, d, $J=6.2$ Hz), 4.48(2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.14(1H, bs), 6.98-7.35(8H, m), 7.51(2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.06(2H, d, $J=8.8$ Hz).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(ニトロベンゾイル)]]アミノブチルアミド(0.7 g, 1.0 mmol)の酢酸エチル(15 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(0.21 g)を添加した。得られた混合物を常

温常圧条件下に1時間水素添加した、触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をN,N-ジメチルアセトアミド(10 ml)に溶解して、ベンゼンスルホンクロリド(0.45 g, 2.6 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で4時間攪拌した後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンゾイル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.57 g, 70 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{28}N_4O_5ClFS \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 62.25; H, 5.35; N, 6.91.

実測値: C, 62.37; H, 5.25; N, 6.70.

$^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.45(9H, s), 1.95(2H, m), 2.36(2H, m), 3.69(1H, m), 4.12(3H, m), 4.49(2H, d, J=5.4 Hz), 5.20(1H, bs), 5.92(1H, bs), 6.50-6.59(2H, m), 6.89-7.53(16H, m), 7.71(2H, d), 8.09(1H, bs).

(3) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンゾイル]]アミノブチルアミド(0.33 g, 0.41 mmol)の酢酸エチル(2 ml)溶液に4規定塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンゾイル]]アミノブチルアミド塩酸塩(0.30 g, 99 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{27}H_{35}N_4O_5Cl_2FS \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 59.52; H, 4.86; N, 7.50.

実測値: C, 59.36; H, 5.09; N, 7.20.

$^1H-NMR(DMSO-d_6)$ δ : 1.76(2H, m), 2.21(2H, m), 3.67(2H, m), 3.99(2H, m), 4.27(2H, d, J=5.6Hz), 6.51(2H, m), 6.95-7.75(18H, m), 8.47(3H, m), 10.60(1H, s).

【0228】実施例215

N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド塩酸塩(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(0.5 g, 0.81 mmol), 1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミン 塩酸塩(0.22 g, 1.2 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.32 g, 1.6 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBT)(0.22 g, 1.6 mmol), トリエチルアミン(0.15 g, 1.5 mmol)とN,N-ジメチルホ

ルムアミド(8 ml)の混合物を室温で6時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.58 g, 96 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{45}H_{48}N_4O_5Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 71.75; H, 6.29; N, 5.58.

実測値: C, 71.70; H, 6.31; N, 5.59.

$^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.42(9H, s), 1.83(1H, m), 2.00(2H, m), 2.36(2H, m), 2.76(2H, m), 3.81(1H, m), 4.07(1H, m), 4.19(2H, m), 4.99(1H, bs), 5.22(1H, m), 6.48-6.63(4H, m), 7.00-7.58(17H, m).

(2) N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.30 g, 0.41 mmol)の酢酸エチル(3 ml)溶液に、4規定塩化水素 酢酸エチル溶液(3 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド塩酸塩(0.26 g, 94 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{46}H_{48}N_4O_5Cl_2 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.66; H, 5.85; N, 6.09.

実測値: C, 69.32; H, 5.75; N, 5.98.

$^1H-NMR(DMSO-d_6)$ δ : 1.68(2H, m), 1.84(4H, m), 2.24(2H, m), 2.73(2H, m), 3.80(2H, m), 4.01(2H, m), 4.96(1H, m), 6.62(1H, s), 6.77(1H, m), 7.10-7.68(18H, m), 8.28(1H, d), 8.44(2H, bs).

【0229】実施例216

N-[[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-[[[2-(フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]エチル]-9H-フルオレン-2-カルボキサミド塩酸塩

(1) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノプロピオン酸 エチルエステル(1.8 g, 4.1 mmol), 9H-フルオレン-2-カルボニル クロリド(1.2 g, 5.3 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(20ml)の混合物を室温で4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノプロピオン酸 エチルエステル(1.

173

8 g, 68 %) の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_9H_9N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.35; H, 5.89; N, 4.31.

実測値: C, 68.62; H, 6.13; N, 4.15.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.25(3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.44(9H, s), 2.73(1H, m), 2.85(1H, m), 3.71(2H, m), 4.03-4.17(5H, m), 4.23(1H, m), 4.71(1H, bs), 6.52(3H, m), 6.95-7.76(11H, m).

(2) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノプロピオン酸 エチルエステル(1.6 g, 2.4 mmol) のテトラヒドロフラン(30 ml) とエタノール(30 ml) の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(12 ml, 12 mmol) を添加した。得られた混合物を60℃で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノプロピオン酸(1.4 g, 96 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{29}H_{33}N_2O_6Cl \cdot 5/4H_2O$ として

理論値: C, 66.14; H, 5.63; N, 4.41.

実測値: C, 66.35; H, 5.64; N, 4.02.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 2.84(2H, m), 3.73(2H, m), 4.10(3H, m), 4.28(1H, m), 4.80(1H, bs), 6.48-6.55(3H, m), 6.94-7.76(12H, m).

【0230】(3) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノプロピオン酸(0.6 g, 0.98 mmol), ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)(0.4 g, 1.5 mmol), トリエチルアミン(0.12 g, 1.2 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド(5 ml) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン(20 ml)を加えて、得られた混合物を加熱還流下に3時間攪拌した。その後、反応液に2-フルオロベンジルアミン(0.39 g, 3.1 mmol) と トリエチルアミン(0.36 g, 3.6 mmol) を添加して、更に2時間還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[2-[(4-フェニルベンゾイル)[3-[[[2-(2-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.4 g, 55 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{42}H_{46}N_4O_6ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.78; H, 5.55; N, 7.53.

実測値: C, 67.68; H, 5.65; N, 7.31.

174

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.41(9H, s), 3.45(1H, m), 3.56(1H, m), 3.70(2H, m), 4.00-4.14(4H, m), 4.36(2H, m), 5.02(1H, m), 5.20(1H, bs), 5.65(1H, bs), 6.53(3H, m), 6.92-7.53(14H, m), 7.75(1H, m).

(4) 3-[2-[(4-フェニルベンゾイル)[3-[[[2-(2-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.29 g, 0.39 mmol) の酢酸エチル(2 ml) 溶液に、4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して N-[[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-[[[2-(2-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]エチル]-9H-フルオレン-2-カルボキサミド 塩酸塩(0.26 g, 100 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{27}H_{29}N_4O_6Cl_2F \cdot H_2O$ として

理論値: C, 64.44; H, 5.12; N, 8.12.

実測値: C, 64.59; H, 5.12; N, 7.89.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 3.32(2H, m), 3.58(1H, m), 3.98(5H, m), 4.26(2H, s), 6.62(1H, bs), 6.77(1H, bs), 7.15-7.37(12H, m), 7.57-7.91(5H, m), 8.46(3H, bs).

【0231】実施例217

N-[[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-[[[2-(2-フルオロフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]エチル]-9H-フルオレン-2-カルボキサミド 塩酸塩

(1) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノプロピオン酸(0.69 g, 1.1 mmol), ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)(0.48 g, 1.8 mmol), トリエチルアミン(0.14 g, 1.4 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド(5 ml) の混合物を室温で1時間攪拌した。

反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン(20 ml)を加えて、得られた混合物を加熱還流下に3時間攪拌した。その後、反応液に2-フルオロフェネチルアミン(0.40 g, 2.8 mmol) と トリエチルアミン(0.29 g, 2.8 mmol) を添加して、更に2時間還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[2-[(4-フェニルベンゾイル)[3-[[[2-(2-フルオロフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.55 g, 65 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{42}H_{46}N_4O_6ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.11; H, 5.72; N, 7.39.

実測値: C, 68.17; H, 5.68; N, 7.31.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 2.78(2H, m), 3.36(2

175

H, m), 3.48(2H, m), 3.73(2H, d, J=5.0Hz), 4.01-4.14(4H, m), 4.81(1H, bs), 5.04(1H, m), 5.45(1H, m), 6.53(3H, m), 6.94-7.42(11H, m), 7.55(3H, m), 7.75(1H, m).

(2) 3-[2-[(4-フェニルベンゾイル)[3-[[2-[(2-フルオロフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.35 g, 0.46 mmol)の酢酸エチル(2 ml)溶液に、4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して N-[[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-[[[2-[(2-フルオロフェニル)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]エチル]-9H-フルオレン-2-カルボキサミド 塩酸塩(0.31 g, 98 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{28}H_{25}N_4O_3Cl_2F \cdot 2H_2O$ として

理論値: C, 63.25; H, 5.45; N, 7.76.

実測値: C, 63.10; H, 5.17; N, 7.53.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.72(2H, m), 3.23(4H, m), 3.85(2H, s), 3.98(2H, m), 4.52(2H, m), 6.62(1H, s), 6.77(1H, m), 7.10-7.37(12H, m), 7.60(3H, m), 7.78(1H, d), 7.90(1H, d), 8.46(3H, bs).

【0232】実施例218

N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(0.45 g, 0.73 mmol), 2-トリフルオロベンジルアミン(0.27 g, 1.5 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.29 g, 1.5 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBT)(0.2 g, 1.5 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(8 ml)の混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.45 g, 80 %)の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{41}H_{41}N_5O_3ClF_3$ として理論値: C, 66.88; H, 5.35; N, 5.44.

実測値: C, 66.73; H, 5.37; N, 5.23.

1H -NMR(CDCl $_3$) δ : 1.42(9H, s), 1.98(2H, m), 2.41(2H, m), 3.85(1H, m), 4.16(1H, m), 4.20(2H, d, J=5.2 Hz), 4.65(2H, d, J=5.2 Hz), 4.98(1H, bs), 6.47(1H, m), 6.59(2H, d), 6.86(1H, m), 7.01-7.09(2H, m), 7.18-7.66(15H, m).

176

(2) N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.24 g, 0.31 mmol)の酢酸エチル(2 ml)溶液に、4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄して N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.21 g, 96 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{38}H_{35}N_5O_3Cl_2F_3 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 63.60; H, 4.92; N, 5.86.

実測値: C, 63.73; H, 4.87; N, 5.60.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.88(2H, m), 2.34(2H, m), 3.80(2H, m), 4.01(2H, m), 4.44(2H, m), 6.60(1H, s), 6.73(2H, m), 7.17-7.24(2H, m), 7.38-7.73(15H, m), 8.53(3H, m).

【0233】実施例219

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-(ベンゾイルアミノ)ベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(3.0 g, 6.5 mmol), 4-ニトロベンゾイルクロリド(1.8 g, 9.8 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.2 g, 9.8 mmol)とテトラヒドロフラン(60 ml)の混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ニトロベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(1.9 g, 48 %)の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{31}H_{29}N_5O_6Cl$ として理論値: C, 60.83; H, 5.60; N, 6.87. 実測値: C, 60.78; H, 5.72; N, 6.76. 1H -NMR(CDCl $_3$) δ : 1.24(3H, t, J=7.4 Hz), 1.44(9H, s), 1.98(2H, m), 2.45(2H, m), 3.89(1H, m), 3.97(1H, m), 4.12(2H, q, J=7.4 Hz), 4.27(2H, d, J=6.0 Hz), 5.03(1H, bs), 6.57-6.68(3H, m), 6.97-7.34(4H, m), 7.51(2H, d, J=8.8 Hz), 8.07(2H, d, J=8.8 Hz).

(2) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ニトロベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(0.82 g, 1.3 mmol)の酢酸エチル(50 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(0.23 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に1時

間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(20 ml)に溶解して、ベンゾイルクロリド(0.4 g, 2.9 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(0.33 g, 2.7 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 4-[N-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(0.85 g, 91 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{28}H_{30}N_4O_6Cl$ として

理論値: C, 66.51; H, 5.88; N, 6.12.

実測値: C, 66.55; H, 6.18; N, 5.84.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.24(3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.42(9H, s), 1.99(2H, m), 2.47(2H, m), 3.71(1H, m), 4.13(3H, m), 4.15(2H, d), 5.23(1H, bs), 5.94(1H, s), 6.51(1H, s), 6.79(1H, m), 7.03(2H, m), 7.25-7.35(4H, m), 7.41-7.54(5H, m), 7.94(2H, d), 8.71(1H, bs).

【0234】(3) 4-[N-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(0.73 g, 1.1 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml, 5 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮することにより非結晶性固体(690 mg)を得た。この非結晶性固体(0.4 g, 0.61 mmol)、2-フルオロベンジルアミン(0.16 g, 1.3 mmol)、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.23 g, 1.2 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBT)(0.17 g, 1.2 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(6 ml)の混合物を室温で24時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンゾイル]]アミノブチルアミド(0.36 g, 78 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{42}H_{48}N_8O_6ClF$ として

理論値: C, 66.70; H, 5.60; N, 7.24.

実測値: C, 66.81; H, 5.75; N, 6.87.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 1.94(2H, m), 2.38(2H, m), 3.68(1H, m), 4.13(2H, d, $J=4.8$ Hz), 4.20(1H, m), 4.51(2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.26(1H, bs), 5.90(1H,

s), 6.51(1H, s), 6.72(1H, d), 6.99-7.09(5H, m), 7.19-7.54(11H, m), 7.93(2H, d), 9.10(1H, bs).

(4) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンゾイル]]アミノブチルアミド(0.17 g, 0.22 mmol)の酢酸エチル(2 ml)溶液に4規定塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンゾイル]]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.14 g, 91 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{38}H_{40}N_4O_6Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 64.23; H, 5.11; N, 7.88.

実測値: C, 64.46; H, 5.09; N, 7.88.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.81(2H, m), 2.25(2H, m), 3.73(2H, m), 4.03(2H, m), 4.30(2H, m), 6.61(1H, s), 6.80(1H, m), 7.08-7.72(16H, m), 7.97(2H, d), 8.45(3H, m), 10.44(1H, bs).

【0235】実施例220

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゾイル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-ニトロベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(0.82 g, 1.3 mmol)の酢酸エチル(50 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(0.23 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に2時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(20 ml)に溶解して、メタンスルホンクロリド(0.64 g, 5.8 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(0.66 g, 5.4 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間、50℃で12時間攪拌した後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゾイル]]アミノ酪酸 エチルエステル(0.50 g, 56%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{32}H_{36}N_6O_6ClS$ として

理論値: C, 58.22; H, 5.80; N, 6.36.

実測値: C, 58.13; H, 6.02; N, 6.12.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.24(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.45(9H, s), 1.97(2H, m), 2.46(2H, m), 2.96(3H, s), 3.70(1H, m), 4.11(2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.14(3H, m), 5.13(1H, bs), 5.99(1H, s), 6.57(1H, s), 6.74(1H, m), 7.02-7.07(4H, m), 7.24-7.32(4H, m), 7.73(1H, bs).

179

(2) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゾイル]]アミノ酪酸 エチルエステル (0.42 g, 0.64 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) とエタノール (5 ml) の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml, 5 mmol) を添加した, 得られた混合物を60℃で1時間攪拌した, 反応液を水に注ぎ, 硫酸水素カリウムで酸性にした後, 酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥して, 減圧下濃縮した, 残留物と 2-フルオロベンジルアミン (0.14 g, 1.1 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC) (0.2 g, 1.1 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (HOBt) (0.14 g, 1.1 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合物を室温で12時間攪拌した, 反応液を水に注ぎ, 酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゾイル]]アミノブチルアミド (0.32 g, 74 %)

の非結晶性固体を得た,

元素分析値 $C_{27}H_{40}N_4O_4ClFS$ として
理論値: C, 60.11; H, 5.45; N, 7.58.

実測値: C, 59.93; H, 5.49; N, 7.76.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44 (9H, s), 1.94 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.69 (1H, m), 4.15 (2H, d, J=6.2 Hz), 4.17 (1H, m), 4.51 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.20 (1H, bs), 6.03 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.67 (1H, m), 6.90 (1H, m), 6.98-7.12 (6H, m), 7.20-7.38 (6H, m), 7.97 (1H, bs).

(3) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(メタンスルホニル)ベンゾイル]]アミノブチルアミド (0.20 g, 0.27 mmol) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (2 ml) を加えて, 室温で1時間攪拌した, 反応液を減圧下濃縮した, 析出した固体をろ取した後, ヘキサンで洗浄して N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゾイル]]アミノブチルアミド 塩酸塩 (0.15 g, 82 %)

の非結晶性固体を得た,

元素分析値 $C_{27}H_{33}N_4O_4Cl_2FS \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 56.14; H, 5.01; N, 8.18.

実測値: C, 56.29; H, 5.09; N, 8.07.

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.78 (2H, m), 2.23 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.75 (2H, m), 4.00 (2H, m), 4.28 (2H, d, J=4.0 Hz), 6.59 (1H, s), 6.72 (1H, m), 7.04-7.54 (13H, m), 8.46 (3H, m), 10.08 (1H, s).

【0236】実施例221

180

N-[[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-[[2-(フルオロベンジル)アミノカルボニル]アミノ]エチル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩

(1) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸 (1.1 g, 1.8 mmol), ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) (0.68 g, 2.5 mmol), トリエチルアミン (0.24 g, 2.4 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で1時間攪拌した, 反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水, ブラインで洗浄後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 溶媒を留去した. 残留物にトルエン (20 ml) を加えて, 得られた混合物を加熱還流下に3時間攪拌した, その後, 反応液に2-フルオロベンジルアミン (0.40 g, 3.2 mmol) と トリエチルアミン (0.4 g, 4.0 mmol) を添加して, 更に2時間還流した, 反応液を冷却後, 水に注ぎ酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水, ブラインで洗浄後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 溶媒を留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, 3-[2-[[4-フェニルベンゾイル]3-[[2-(フルオロベンジル)アミノカルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.88 g, 68 %)

の非結晶性固体を得た,

元素分析値 $C_{41}H_{46}N_4O_4ClF$ として

理論値: C, 68.09; H, 5.57; N, 7.75.

実測値: C, 67.96; H, 5.69; N, 7.67.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41 (9H, s), 3.43 (1H, m), 3.55 (1H, m), 4.01 (2H, m), 4.20 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.35 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.17 (1H, m), 5.22 (1H, bs), 5.62 (1H, m), 6.50-6.56 (2H, m), 6.67 (1H, s), 6.93-7.58 (17H, m).

(2) 3-[2-[[4-フェニルベンゾイル]3-[[2-(フルオロベンジル)アミノカルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.38 g, 0.53 mmol) の酢酸エチル (3 ml) 溶液に, 4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液 (3 ml) を加えて, 室温で1時間攪拌した, 反応液を減圧下濃縮した, 析出した固体をろ取した後, エチルエーテルで洗浄して N-[[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[2-[[2-(フルオロベンジル)アミノカルボニル]アミノ]エチル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩 (0.32 g, 92 %)

の非結晶性固体を得た,

元素分析値 $C_{39}H_{43}N_4O_4Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 64.67; H, 5.13; N, 8.38.

実測値: C, 64.32; H, 5.16; N, 8.36.

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 3.31 (2H, m), 3.57 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.01 (2H, m), 4.25 (2H, m), 6.45 (1H, bs), 6.64 (1H, s), 6.77 (1H, m), 7.10-

50

7. 69 (18H, m), 8. 46 (3H, bs).

【0237】実施例222

N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-3-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロパンアミド 塩酸塩 (1) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸(0.50 g, 0.83 mmol), 2-フルオロフェネチルアミン(0.24 g, 1.7 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.24 g, 1.3 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBt)(0.17 g, 1.3 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(8 ml)の混合物を室温で6時間撹拌した。

反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド(0.58 g, 96 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{21}N_3O_3Cl \cdot H_2O$ として

理論値: C, 69.94; H, 6.01; N, 5.83.

実測値: C, 69.70; H, 5.80; N, 5.88.

$^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.43(9H, s), 2.55(1H, m), 2.67(1H, m), 2.84(2H, m), 3.48(2H, m), 4.07(1H, m), 4.21(2H, d, J=6.2Hz), 4.22(1H, m), 4.93(1H, bs), 6.48(2H, m), 6.60(2H, m), 6.97-7.59(17H, m).

(2) N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド(0.23 g, 0.32 mmol)の酢酸エチル(2 ml)溶液に、4規定塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド 塩酸塩(0.13 g, 63 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{23}H_{24}N_3O_3Cl_2F_2$ として

理論値: C, 67.48; H, 5.20; N, 6.38.

実測値: C, 67.32; H, 5.32; N, 6.37.

$^1H-NMR(DMSO-d_6)$ δ : 2.42(2H, m), 2.73(2H, m), 3.24(2H, m), 4.02(4H, m), 6.60(1H, s), 6.79(1H, m), 7.12-7.68(18H, m), 8.21(1H, bs), 8.50(2H, bs).

【0238】実施例223

N-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル]-3-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロパンアミド 塩

酸塩

(1) 3-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオン酸(0.50 g, 0.83 mmol), α -メチルトリプタミン(0.22 g, 1.3 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.24 g, 1.3 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBt)(0.17 g, 1.3 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(8 ml)の混合物を室温で9時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル]-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド(0.42 g, 66 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{34}H_{35}N_4O_3Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 70.53; H, 6.05; N, 7.31.

20 実測値: C, 70.47; H, 5.98; N, 7.07.

$^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.15(3H, m), 1.43(9H, s), 2.50(1H, m), 2.63(1H, m), 2.90(2H, m), 4.03(1H, m), 4.19(2H, d, J=5.8Hz), 4.31(1H, m), 4.94(1H, bs), 6.42(2H, m), 6.57(2H, m), 6.95-7.69(18H, m), 8.31(1H, bs).

(2) N-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル]-3-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド(0.26 g, 0.34 mmol)の酢酸エチル(2 ml)溶液に、4規定塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-メチルエチル]-3-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノプロピオンアミド 塩酸塩(0.23 g, 96 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{34}H_{35}N_4O_3Cl_2 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.37; H, 5.59; N, 7.97.

40 実測値: C, 67.99; H, 5.88; N, 7.67.

$^1H-NMR(DMSO-d_6)$ δ : 1.01(3H, d, J=6.6Hz), 2.41(2H, m), 2.66(1H, m), 2.84(1H, m), 3.71-4.05(6H, m), 6.60(1H, s), 6.79(1H, m), 6.92-7.19(5H, m), 7.32-7.68(14H, m), 8.04(1H, bs), 8.48(2H, bs), 10.86(1H, bs).

【0239】実施例224

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

50 (1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル

ル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(2.0 g, 4.3 mmol), 9H-フルオレン-2-カルボニル クロリド(1.2 g, 5.2 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(40 ml)の混合物を室温で4時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.1 g, 75 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{28}H_{30}N_2O_6Cl$ として

理論値: C, 69.66; H, 6.00; N, 4.28.

実測値: C, 69.72; H, 5.89; N, 4.05.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.24(3H, t, J=7.2Hz), 1.44(9H, s), 2.00(2H, m), 2.47(2H, m), 3.72(2H, m), 3.82(1H, m), 4.01-4.17(5H, m), 4.85(1H, bs), 6.46-6.55(3H, m), 6.98-7.42(7H, m), 7.55(3H, m), 7.76(1H, m).

(2) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.0 g, 3.1 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)とエタノール(20 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(15 ml, 15 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。非結晶性固体(1.9 g, 100 %)を得た。得られた非結晶性固体(0.8g, 1.3 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.35 g, 2.8 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.49 g, 2.6 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBT)(0.26 g, 1.9 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で12時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド(0.72 g, 77 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{28}H_{30}N_2O_6ClF$ として

理論値: C, 70.34; H, 5.63; N, 5.72.

実測値: C, 70.44; H, 5.50; N, 6.00.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 1.96(2H, m), 2.38(2H, m), 3.72(2H, m), 3.79(1H, m), 4.07(2H, d, J=4.8 Hz), 4.09(1H, m), 4.51(2H, d, J=5.4Hz), 4.80(1H, bs), 6.43-6.53(3H, m), 6.98-7.38(12H, m), 7.54(3H, m), 7.75(1H, m).

(3) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド(0.35 g, 0.53 mmol)の酢酸エチル(3 ml)溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液(3 ml)を加えて、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.31 g, 98 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{28}H_{30}N_2O_6Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.16; H, 5.19; N, 6.18.

実測値: C, 67.08; H, 5.44; N, 6.22.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.84(2H, m), 2.29(2H, m), 3.75-4.09(6H, m), 4.30(2H, m), 6.59(1H, s), 6.72(1H, m), 7.13-7.37(11H, m), 7.57(3H, m), 7.78(1H, d), 7.90(1H, m), 8.54(3H, m).

【0240】実施例225

20 N-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノ酪酸 エチルエステル(2.0 g, 3.1 mmol)のテトラヒドロフラン(20 ml)とエタノール(20 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(15 ml, 15 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。非結晶性固体(1.9 g, 100 %)を得た。得られた非結晶性固体(0.8g, 1.3 mmol), 3,4-ジフルオロアニリン(0.38 g, 2.9 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.49 g, 2.6 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBT)(0.26 g, 1.9 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で12時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド(0.58 g, 62 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{28}H_{28}N_2O_6ClF_2$ として

理論値: C, 68.33; H, 5.19; N, 5.69.

実測値: C, 68.28; H, 5.33; N, 5.63.

50 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 2.05(2H, m), 2.47(1

185

H, m), 2.64(1H, m), 3.74(2H, d), 3.83(1H, m), 4.08(2H, d, J=4.6Hz), 4.37(1H, m), 4.69(1H, bs), 6.38-6.42(2H, m), 6.55(1H, m), 7.00-7.85(14H, m), 9.92(1H, s).

(3) N-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド(0.3 g, 0.41 mmol)の酢酸エチル(2 ml)溶液に4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、室温で1時間撹拌した、反応液を減圧下濃縮した、析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(9H-フルオレン-2-カルボニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.26 g, 93%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₂₇H₂₃N₃O₅Cl₂F₂として

理論値: C, 65.88; H, 4.63; N, 6.23.

実測値: C, 65.86; H, 5.01; N, 6.39.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.90(2H, m), 2.49(2H, m), 3.83(2H, s), 3.79(2H, m), 3.98(2H, m), 6.59(1H, s), 6.76(1H, bs), 7.15-7.44(9H, m), 7.57-7.64(3H, m), 7.75-7.92(3H, m), 8.46(2H, bs), 10.43(1H, s).

【0241】実施例226

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 3-メトキシアセトフェノン(10 g, 67 mmol)のジエチルエーテル(200 ml)溶液にプロモメチルマグネシウム(3 M ジエチルエーテル溶液)(24 ml, 72 mmol)を室温で滴下した、滴下後、室温で1時間撹拌した、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した、抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、2-(3-メトキシフェニル)プロパン-2-オール(11 g, 98%)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.56(6H, s), 3.80(3H, s), 6.77(1H, m), 7.01-7.06(2H, m), 7.25(1H, m).

(2) 2-(3-メトキシフェニル)プロパン-2-オール(10.9 g, 65.6 mmol)とトリメチルシリルアジド(8.3 g, 72 mmol)のトルエン(100 ml)溶液に三ふっ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(11.2 g, 78.9 mmol)を室温で滴下した、得られた混合物を室温で20時間撹拌した、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した、抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、1-(1-アジド-1-メチルエチル)-3-メトキシベンゼン(12.5 g, 100%)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.62(6H, s), 3.83(3H, s), 6.83(1H, m), 7.00-7.05(2H, m), 7.28(1H, m).

【0242】(3) 1-(1-アジド-1-メチルエチル)-3-メトキシベンゼン(34.1 g, 178 mmol)、ラネーニッケル(100

186

g)とエタノール(300 ml)の混合物を室温で24時間撹拌した。

触媒をデカンテーションにより除き、得られた上澄み液を減圧下濃縮した、残留物に1規定 塩酸を加えジエチルエーテルで洗浄した、水層を水酸化ナトリウムで中和後、アルカリ性にして酢酸エチルで抽出した、抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、1-(3-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミン(17.9 g, 60%)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.49(6H, s), 1.68(2H, s), 3.82(3H, s), 6.77(1H, m), 7.06-7.10(2H, m), 7.27(1H, m).

(4) 1-(3-メトキシフェニル)-1-メチルエチルアミン(8.12 g, 49.1 mmol)のジクロロメタン(50 ml)溶液に1規定の三臭化ホウ素のジクロロメタン(150 ml)溶液を-78℃で滴下した、その温度で30分撹拌した後、室温で1時間反応した、反応液にメタノールを加えて反応を止めた後、減圧下に濃縮した、残留物にテトラヒドロフラン(100 ml)、トリエチルアミン(14.9 g, 147 mmol)と二炭酸ジ-tert-ブチル(10.7 g, 49 mmol)を加えた、得られた混合物を2時間加熱還流した、反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した、抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した、[1-(3-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(8.5 g, 68%)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.39(9H, bs), 1.59(6H, s), 5.00(1H, s), 6.00(1H, bs), 6.65(1H, m), 6.86-6.93(2H, m), 7.15(1H, m).

【0243】(5) 4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン(2.57 g, 14.6 mmol), [1-(3-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.21 g, 12.8 mmol), 炭酸カリウム(2.02 g, 14.6 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)の混合物を100℃で2時間撹拌した、反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した、抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[1-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]-1-メチルエチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.6 g, 69%)の結晶を得た。融点 87-88℃元素分析値 C₂₀H₂₃N₃O₅Clとして

理論値: C, 59.04; H, 5.70; N, 6.89.

実測値: C, 59.21; H, 5.84; N, 6.79.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.34(9H, bs), 1.62(6H, s), 4.95(1H, bs), 6.93(2H, m), 7.08-7.17(2H, m), 7.30-7.42(2H, m), 7.92(1H, d).

(6) [1-[3-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]-1-メチルエチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.3 g, 8.1 mmol)の酢酸エチル(100 ml)溶液に5% 炭素担持

パラジウム(1.0 g)を添加した、得られた混合物を常圧条件下に3時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [1-[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]-1-メチルエチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.7 g, 89%)の非結晶性固体を得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.37(9H, bs), 1.61(6H, s), 3.50(2H, bs), 4.94(1H, bs), 6.70-6.94(4H, m), 7.07-7.32(3H, m)。

【0244】(7) [1-[3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]-1-メチルエチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(2.5 g, 6.62 mmol), 4-ブromo酪酸 エチルエステル(9.0 g, 46 mmol), 炭酸カリウム(2.7 g, 20 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)の混合物を80℃で24時間撹拌した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(1.6 g, 49%)の油状物を得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.26(3H, t), 1.36(9H, bs), 1.61(6H, s), 1.94(2H, m), 2.39(2H, m), 3.20(2H, m), 4.12(2H, q), 4.25(1H, m), 4.94(1H, bs), 6.60-7.31(7H, m)。(8) 4-[N-[2-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(1.4 g, 2.8 mmol), 4-フェニルベンゾイルクロリド(0.72 g, 3.3 mmol)とN,N-ジメチルアセトアミド(20 ml)の混合物を室温で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を1規定 水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(1.6 g, 88%)の非結晶性固体を得た。元素分析値 C₂₈H₃₀N₂O₆Cl₂・1/2H₂Oとして

理論値: C, 68.86; H, 6.52; N, 4.12。

実測値: C, 68.74; H, 6.55; N, 3.82。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.26(3H, t, J=7.4Hz), 1.29(9H, bs), 1.52(6H, d), 2.02(2H, m), 2.48(2H, m), 3.89(1H, m), 4.07(1H, m), 4.12(2H, q, J=7.4Hz), 4.84(1H, bs), 6.50(2H, m), 6.71(1H, bs), 6.97(1H, m), 7.20-7.61(12H, m)。

【0245】(9) 4-[N-[2-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1-メチルアミノエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(1.4 g, 2.1 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)とエタノール(50 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム

水溶液(10 ml, 10 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、硫酸水素カリウムで酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-[N-[2-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(1.3 g, 97%)の非結晶性固体を得た。元素分析値 C₂₇H₂₈N₂O₆Cl₂・1/2H₂Oとして

10 理論値: C, 68.14; H, 6.18; N, 4.30。

実測値: C, 68.36; H, 6.32; N, 4.31。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.29(9H, bs), 1.56(6H, d), 2.00(2H, m), 2.52(2H, m), 3.98-4.20(2H, m), 5.00(1H, bs), 6.06(1H, bs), 6.54(1H, s), 6.94(1H, bs), 7.22-7.58(14H, m)。

(10) 4-[N-[2-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(0.5 g, 0.78 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.19 g, 1.5 mmol), 塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)(0.30 g, 1.6 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBT)(0.21 g, 1.6 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で12時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.49 g, 84%)の非結晶性固体を得た。元素分析値 C₄₄H₄₈N₆O₆ClF₂・1/2H₂Oとして

理論値: C, 69.60; H, 6.11; N, 5.53。

実測値: C, 69.84; H, 6.13; N, 5.63。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.33(9H, bs), 1.51(6H, d), 1.98(2H, m), 2.41(2H, m), 3.85(1H, m), 4.15(1H, m), 4.52(2H, d, J=5.2Hz), 4.85(1H, bs), 6.41(1H, bs), 6.50(1H, s), 6.69(1H, s), 6.98-7.60(18H, m)。

(11) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(0.32 g, 0.43 mmol)の酢酸エチル(2 ml)溶液に4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(2 ml)を加えて、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.29 g, 99%)の非結晶性固体を得た。元素分析値 C₃₉H₄₀N₄O₆Cl₂F₂・1/2H₂Oとして

50 理論値: C, 67.34; H, 5.65; N, 6.04。

実測値: C, 67.10; H, 5.84; N, 5.94.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.61 (6H, s), 1.84 (2H, m), 2.29 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.30 (2H, d, J=4.8Hz), 6.56 (1H, s), 6.68 (1H, d), 7.11-7.69 (17H, m), 8.47 (1H, m), 8.78 (3H, m).

【0246】実施例227

N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[[[(2-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(0.92 g, 1.5 mmol), ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)(0.39 ml, 1.8 mmol), トリエチルアミン(0.25 ml, 1.8 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を0℃で1時間撹拌した。

反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン(20 ml)を加えて、得られた混合物を加熱還流下に1時間撹拌した。その後、反応液に2-フルオロベンジルアミン(0.25 ml, 1.8 mmol)とトリエチルアミン(0.25 ml, 1.8 mmol)を添加して、更に12時間還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[2-[(4-フェニルベンゾイル)[3-[[[(2-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.76 g, 69%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₄₂H₄₂N₄O₅ClF·1/2H₂Oとして

理論値: C, 67.60; H, 5.81; N, 7.51.

実測値: C, 67.72; H, 5.73; N, 7.52.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (9H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 3.34 (2H, bs), 3.70-3.80 (1H, m), 4.19 (2H, d, J=6.4Hz), 4.43 (2H, d, J=4.8Hz), 4.97-5.03 (2H, m), 5.75 (2H, m), 5.75 (1H, bs), 6.42 (1H, d, J=7.6Hz), 6.58 (2H, d, J=7.8Hz), 6.95-7.17 (4H, m), 7.19-7.26 (4H, m), 7.32-7.48 (8H, m), 7.53-7.58 (2H, m).

(2) 3-[2-[(4-フェニルベンゾイル)[3-[[[(2-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.66 g, 0.9 mmol)の酢酸エチル(5 ml)溶液に、4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(5 ml)を加えて、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[[[(2-フルオロベンジル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩(0.54 g, 90%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₇H₃₅N₃O₃Cl₂F·1/2H₂Oとして

理論値: C, 65.10; H, 5.32; N, 8.21.

実測値: C, 64.92; H, 5.32; N, 8.32.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.69 (2H, t, J=6.6Hz), 3.10 (2H, bs), 3.81 (2H, bs), 4.01 (2H, s), 4.25 (2H, s), 4.46 (1H, bs), 6.57-6.68 (2H, m), 7.13-7.68 (18H, m), 8.51 (3H, bs).

【0247】実施例228

N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[[[(2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(0.92 g, 1.5 mmol), ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)(0.39 ml, 1.8 mmol), トリエチルアミン(0.25 ml, 1.8 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を0℃で1時間撹拌した。

反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン(20 ml)を加えて、得られた混合物を加熱還流下に1時間撹拌した。その後、反応液に2-フルオロアニリン(0.17 ml, 1.8 mmol)とトリエチルアミン(0.25 ml, 1.8 mmol)を添加して、更に12時間還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-[2-[(4-フェニルベンゾイル)[3-[[[(2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.81 g, 75%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₄₁H₄₀N₄O₅ClF·1/2H₂Oとして

理論値: C, 67.25; H, 5.64; N, 7.65.

実測値: C, 67.24; H, 5.43; N, 7.57.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (9H, m), 1.81 (2H, bs), 3.41 (2H, bs), 3.74-3.81 (1H, m), 4.18-4.22 (3H, m), 4.99 (1H, bs), 6.21 (1H, bs), 6.46 (1H, d, J=7.6Hz), 6.60 (2H, d, J=9.4Hz), 6.86-7.11 (6H, m), 7.18-7.48 (9H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 8.14 (1H, t, J=8.5Hz).

(2) 3-[2-[(4-フェニルベンゾイル)[3-[[[(2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステルから実施例227の(2)と同様の方法により、N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[3-[[[(2-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル]アミノ]プロピル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₆H₃₅N₄O₃Cl₂F·1/2H₂Oとして

理論値: C, 64.67; H, 5.13; N, 8.38.

実測値: C, 64.72; H, 4.96; N, 8.44.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.75(2H, t, J=6.8Hz), 3.19(2H, s), 3.92(2H, s), 4.02(2H, s), 6.56-6.63(2H, m), 6.89-7.95(2H, m), 7.02-7.20(3H, m), 7.34-7.49(7H, m), 7.56-7.66(5H, m), 8.13(1H, t, J=8.3Hz), 8.46(3H, bs).

【0248】実施例 229

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(4-(アセトアミド)ベンゾイル)-N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(2.3 g, 5.0 mmol), 4-(アセトアミド)ベンゾイル クロリド(2.0 g, 10 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.2 g, 10 mmol)とテトラヒドロフラン(20 ml)の混合物を室温で5時間撹拌した、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した、抽出液を1規定 水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[4-(アセトアミド)ベンゾイル]]アミノ酪酸 エチルエステル(1.7 g, 54 %)の非結晶性固体を得た、

元素分析値 C₂₉H₃₅N₃O₆Cl₂・1/4H₂Oとして

理論値: C, 63.05; H, 6.17; N, 6.68.

実測値: C, 62.98; H, 5.94; N, 6.78.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.23(3H, t, J=7.2Hz), 1.45(9H, s), 1.93-2.03(2H, m), 2.14(3H, s), 2.46(2H, t, J=7.2Hz), 3.67-3.75(1H, m), 4.06-4.18(5H, m), 5.24(1H, bs), 5.92(1H, bs), 6.51(1H, s), 6.72-6.95(1H, m), 7.02(2H, d, J=8.2Hz), 7.20-7.33(6H, m), 8.40(1H, bs).

(2) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-[4-(アセトアミド)ベンゾイル]]アミノ酪酸 エチルエステル(1.6 g, 2.5 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml, 5 mmol)を添加した、得られた混合物を室温で2時間撹拌した、

反応液を水に注ぎ、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した、抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、4-[N-[4-(アセトアミド)ベンゾイル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸(1.5 g, 99 %)の非結晶性固体を得た、元素分析値 C₃₁H₃₅N₃O₆Clとして

理論値: C, 62.46; H, 5.75; N, 7.05.

実測値: C, 62.48; H, 5.90; N, 7.00.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.44(9H, s), 1.86-1.98(2H, m), 2.13(3H, s), 2.50(1H, bs), 3.75(1H, bs), 4.07-4.17(3

H, m), 5.31(1H, bs), 5.99(1H, bs), 6.34(1H, bs), 6.55(2H, s), 6.58-6.74(1H, m), 6.93-7.03(3H, m), 7.24-7.41(4H, m), 8.44(1H, bs).

【0249】(3) 4-[N-[4-(アセトアミド)ベンゾイル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸(0.72 g, 1.2 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.17 ml, 1.5 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.21 ml, 1.5 mmol), トリエチルアミン(0.21 ml, 1.5 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間撹拌した、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した、抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(4-(アセトアミド)ベンゾイル)-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.76g, 91 %)の非結晶性固体を得た、

元素分析値 C₃₀H₃₄N₄O₆ClF・1/2H₂Oとして

理論値: C, 64.08; H, 5.80; N, 7.87.

実測値: C, 64.05; H, 5.81; N, 7.75.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45(9H, s), 1.90-1.93(2H, m), 2.14(3H, s), 2.31-2.45(2H, m), 3.63(1H, m), 4.00-4.18(3H, m), 4.50(2H, d, J=5.4Hz), 5.28(1H, bs), 5.88(1H, bs), 6.50(1H, bs), 6.67-6.71(1H, m), 7.00-7.11(4H, m), 7.19-7.38(9H, m), 8.50(1H, bs).

(4) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(4-(アセトアミド)ベンゾイル)-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.63 g, 0.9 mmol)の酢酸エチル(5 ml)溶液に4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(5 ml)を加えて、室温で1時間撹拌した、反応液を減圧下濃縮した、析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(4-(アセトアミド)ベンゾイル)-N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.44 g, 77 %)の非結晶性固体を得た、

元素分析値 C₃₀H₃₄N₄O₆Cl₂F・1/2H₂Oとして

理論値: C, 61.11; H, 5.28; N, 8.63.

実測値: C, 60.75; H, 5.32; N, 8.42.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.73-1.83(2H, m), 2.05(3H, s), 2.24(2H, t, J=7.0Hz), 3.59-3.76(2H, m), 4.00(2H, s), 4.28(2H, d, J=4.8Hz), 6.58(1H, s), 6.74-6.76(1H, m), 7.00-7.52(13H, m), 8.42-8.45(3H, m), 10.23(1H, s).

【0250】実施例 230

N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N-[4-(2-フルオロベンゾイル)アミノ]ブチル]-4-フェニルベンズアミド 塩酸塩

(1) 5-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベン

ゾイル)アミノペンタン酸(2.5 g, 4 mmol), ジフェニル
ホスホリルアジド(DPPA)(0.86 ml, 4 mmol), トリエチ
ルアミン(0.56 ml, 4 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド
(10 ml)の混合物を室温で1時間撹拌した。

反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、
ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶
媒を留去した。残留物にトルエン(20 ml)を加えて、得
られた混合物を加熱還流下に1時間撹拌した。その後、
反応液にベンジルアルコールを添加して、更に12時間還
流した。反応液を冷却後、水に注ぎ酢酸エチルで抽出し
た。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシ
ウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィーで精製し、3-[2-[(4-フェニル
ベンゾイル)3-[[ベンジルオキシカルボニル]アミノ]ブ
チル]アミノ]-5-クロロフェノキシ]ベンジルカルバミン
酸 tert-ブチルエステル(1.3g, 45 %)の非結晶性固体を
得た。

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 69.48; H, 6.10; N, 5.65.

実測値: C, 69.62; H, 6.04; N, 5.92.

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.42(9H, m), 1.63(4
H, bs), 3.20-3.23(2H, m), 3.76-3.80(1H, m), 3.92-
4.07(1H, m), 4.19(2H, s), 5.01(1H, bs), 5.07(2H,
s), 5.10(1H, bs), 6.47(1H, d, J=7.2Hz), 6.62(2H,
d, J=16.0Hz), 6.97-7.07(2H, m), 7.18-7.47(14H, m),
7.54-7.58(3H, m).

(2) 3-[2-[(4-フェニルベンゾイル)3-[[ベンジルオキ
シカルボニル]アミノ]ブチル]アミノ]-5-クロロフェノ
キシ]ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.66
g, 0.9 mmol)の酢酸エチル(10 ml)とテトラヒドロフラン
(10 ml)溶液に5%炭素担持パラジウム(0.4 g)を添加し
た。得られた混合物を常温常圧条件下に水素添加した。
触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をテト
ラヒドロフラン(10 ml)に溶解して、2-フルオロベンゾ
イルクロリド(0.15 ml, 1.2 mmol), トリエチルアミン
(0.17 ml, 1.2 mmol)を添加した。得られた混合物を室
温で1時間撹拌した後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチル
で抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、
ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し
た。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィーで精製してN-[2-[3-(tert-ブトキシカルボ
ニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N-[4-[(2-フル
オロベンゾイル)アミノ]ブチル]-4-フェニルベンズア
ミド(0.16 g, 25%)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_6F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 72.40; H, 6.22; N, 6.03.

実測値: C, 72.29; H, 6.16; N, 5.68.

1H -NMR(CDCl₃) δ : 1.42(9H, s), 1.75(4H, bs), 3.49(2

H, bs), 3.88(1H, bs), 4.07(1H, bs), 4.17(1H, bs),
5.06(1H, bs), 6.49(1H, br d, J=7.4Hz), 6.65(1H,
s), 6.82(1H, bs), 6.98-7.56(17H, m), 8.00-8.09(1H,
m).

(3) N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)
フェノキシ]フェニル]-N-[4-[(2-フルオロベンゾイル)
アミノ]ブチル]-4-フェニルベンズアミド(0.13 g, 0.18
mmol)の酢酸エチル(5 ml)溶液に、4規定塩化水素 酢酸
エチル溶液(5 ml)を加えて、室温で1時間撹拌した。反
10 応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エ
チルエーテルで洗浄してN-[2-[3-(アミノメチル)フェノ
キシ]フェニル]-N-[4-[(2-フルオロベンゾイル)アミノ]
ブチル]-4-フェニルベンズアミド塩酸塩(0.07 g, 64 %)
の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_6ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 70.19; H, 5.73; N, 6.64.

実測値: C, 69.79; H, 5.55; N, 6.51.

1H -NMR(DMSO-d₆) δ : 1.69(4H, bs), 3.23(2H, bs), 3.8
0(2H, bs), 3.99(2H, bs), 6.61-6.69(2H, m), 7.09-7.
20 64(19H, m), 8.31(2H, bs).

【0251】実施例 231

N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-2-[N'-(2-[3-(アミ
ノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェ
ニルベンゾイル)]アミノアセトアミド 塩酸塩

(1) 2-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチ
ル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベン
ゾイル)]アミノ酢酸(0.59 g, 1 mmol), 2-(2-フルオロ
フェニル)エチルアミン(0.16 ml, 1.2 mmol), シアノリ
ン酸ジエチル(0.17ml, 1.2 mmol), トリエチルアミン(0.
30 17 ml, 1.2 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)
の混合物を室温で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、
酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫
酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物を
シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-
(2-フルオロフェニル)エチル]-2-[N'-(2-[3-(アミノメ
チル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニル
ベンゾイル)]アミノアセトアミド(0.57 g, 81 %)の非結
晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_6ClF$ として

理論値: C, 69.53; H, 5.55; N, 5.93.

実測値: C, 69.36; H, 5.62; N, 5.94.

1H -NMR(CDCl₃) δ : 1.43(9H, s), 2.84-2.89(2H, m), 3.
48-3.56(2H, m), 4.18(2H, d, J=4.8Hz), 4.47(2H, d,
J=3.0Hz), 4.86(1H, bs), 6.32(1H, br d, J=7.6Hz),
6.47-6.51(2H, m), 6.90-7.24(9H, m), 7.33-7.49(6H,
m), 7.54-7.60(3H, m).

(2) N-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-2-[N'-(2-[3-
(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(4-
フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミド(0.5 g, 0.7
50 mmol)の酢酸エチル(5 ml)溶液に 4規定塩化水素 酢酸

エチル溶液(5 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した、反応液を減圧下濃縮した、析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-2-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N''-(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミド 塩酸塩(0.4 g, 89 %)の非結晶性固体を得た、

元素分析値 $C_{20}H_{22}N_2O_5Cl_2 \cdot H_2O$ として

理論値: C, 66.62; H, 5.05; N, 6.47.

実測値: C, 66.66; H, 5.06; N, 6.45.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.73-2.81(2H, m), 3.31-3.39(2H, m), 3.85(1H, d, J=16.3Hz), 4.02(2H, s), 4.70(1H, d, J=16.3Hz), 6.68(1H, s), 6.77-6.81(2H, m), 7.12-7.69(18H, m), 8.26(1H, bs), 8.42(2H, bs).

【0252】実施例 232

N-[3-(3-インドリル)-2-プロピル]-2-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N''-(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミド 塩酸塩

(1) 2-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酢酸と α -メチルトリブタミンから実施例231の(1)と同様の方法により N-[3-(3-インドリル)-2-プロピル]-2-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N''-(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミドを合成した、

元素分析値 $C_{44}H_{48}N_4O_6ClF \cdot H_2O$ として

理論値: C, 69.42; H, 5.96; N, 7.36.

実測値: C, 69.69; H, 5.90; N, 7.08.

1H -NMR(CDCl $_3$) δ : 1.17(3H, d, J=6.0Hz), 1.44(9H, s), 2.95(2H, d, J=5.4Hz), 4.07-4.17(2H, m), 4.38-4.44(3H, m), 4.79(1H, bs), 6.39-6.49(3H, m), 6.74(1H, bs), 6.85-7.11(8H, m), 7.28-7.58(11H, m), 8.31(1H, bs).

(2) N-[3-(3-インドリル)-2-プロピル]-2-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N''-(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミドから実施例231の(2)と同様の方法により N-[3-(3-インドリル)-2-プロピル]-2-[N'-[2-[3-(1-アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N''-(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た、

元素分析値 $C_{29}H_{30}N_4O_5Cl_2 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.02; H, 5.42; N, 8.14.

実測値: C, 67.98; H, 5.54; N, 8.08.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.06(3H, d, J=7.0Hz), 2.65-2.95(2H, m), 3.67-3.81(1H, m), 4.02(2H, s), 4.03-4.13(1H, m), 4.74(1H, d, J=14.6Hz), 6.68-6.76(2H, m), 6.93-7.11(6H, m), 7.32-7.68(13H, m), 8.02-8.06(1H, m), 8.50(2H, bs).

【0253】実施例 233

N-[[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニル

ルメチル]-N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-4-フェニルベンズアミド 2塩酸塩

(1) 2-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酢酸と4-(2-メトキシフェニル)ピペラジンから実施例231の(1)と同様の方法により N-[[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニルメチル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-4-フェニルベンズアミドの非結晶性固体を得た、

元素分析値 $C_{44}H_{48}N_4O_6ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.60; H, 6.02; N, 7.27.

実測値: C, 68.41; H, 5.99; N, 7.04. 1H -NMR(CDCl $_3$) δ :

1.44(9H, s), 3.07(4H, bs), 3.74(4H, bs), 3.88(3H, s), 4.03(1H, d, J=16.6Hz), 4.27(2H, d, J=6.2Hz), 4.88(1H, bs), 5.33(1H, d, J=16.6Hz), 6.64-6.66(2H, m), 6.79(1H, s), 6.87-7.11(6H, m), 7.24-7.58(11H, m).

(2) N-[[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニルメチル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-4-フェニルベンズアミドから実施例231の(2)と同様の方法により N-[[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]カルボニルメチル]-N-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-4-フェニルベンズアミド 2塩酸塩の非結晶性固体を得た、

元素分析値 $C_{29}H_{30}N_4O_5Cl_2 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 63.03; H, 5.43; N, 7.54.

実測値: C, 63.15; H, 5.42; N, 7.45.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 3.23-3.46(4H, m), 3.80-3.90(7H, m), 4.04(2H, s), 4.33(1H, d, J=16.4Hz), 5.15(1H, d, J=16.4Hz), 6.68(1H, s), 6.84-6.88(1H, m), 6.98-7.06(1H, m), 7.17-7.68(17H, m), 8.61(2H, bs).

【0254】実施例 234

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N''-[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピペリジニル]カルボニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) イソニペコチン酸(25 g, 0.19 mol), 炭酸水素ナトリウム(49 g, 0.58 mol)の水溶液(200 ml)を攪拌しながら、その中に クロロギ酸ベンジル(36 g, 0.21 mol)のジエチルエーテル(50 ml)溶液を室温で滴下した、滴下後、室温で15時間攪拌した、反応液を濃塩酸で酸性にして、酢酸エチルで抽出した、抽出液をブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した、残留物をイソプロピルエーテルへキサンから結晶化してろ取した、N-ベンジルオキシカルボニルイソニペコチン酸(36 g, 71 %)の無色の結晶を得た、融点 79-80°C 1H -NMR(CDCl $_3$) δ : 1.57-1.77(2H, m), 1.90-1.96(2H, m), 2.45-2.59(1H, m), 2.89-3.03(2H, m), 4.06-4.13(2H,

197

m), 5.13(2H, s), 7.30-7.39(5H, m).

N-ベンジルオキシカルボニルイソニペコチン酸(7.9 g, 30 mmol), オキサリクロリド(5.0 g, 39 mmol), N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 ml)のテトラヒドロフラン(100 ml)溶液を室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下に濃縮した後、4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(6.9 g, 15 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(3.7 g, 30 mmol)とテトラヒドロフラン(50 ml)を加え、得られた混合物を室温で12時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピペリジニル]カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(7.4 g, 70 %)の油状物を得た。元素分析値 $C_{28}H_{40}N_4O_8Cl \cdot 1/2H_2O$ として理論値: C, 63.63; H, 6.60; N, 5.86。

実測値: C, 63.86; H, 6.70; N, 5.99。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.20(3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.43(9H, s), 1.60-1.90(6H, m), 2.29-2.37(3H, m), 2.59-2.65(1H, m), 3.59-3.80(2H, m), 4.07(2H, d, $J=7.0$ Hz), 4.09-4.17(2H, m), 4.30(2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.05(1H, bs), 5.10(2H, s), 6.83-6.92(3H, m), 7.08-7.17(3H, m), 7.27-7.38(6H, m)。

(2) 4-[N-[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピペリジニル]カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(1.8 g, 2.5 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml, 5 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-[N-[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピペリジニル]カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 (1.7 g, 98 %)の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{28}H_{40}N_4O_8Cl \cdot 1/2H_2O$ として理論値: C, 62.74; H, 6.29; N, 6.10。

実測値: C, 62.72; H, 6.30; N, 6.19。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.65-1.85(6H, m), 2.34-2.41(3H, m), 2.64(1H, bs), 3.33(1H, bs), 3.73-3.81(2H, m), 3.95(1H, bs), 4.21(2H, bs), 5.11(2H, s), 5.19(1H, bs), 6.68(1H, bs),

198

6.87-6.91(2H, m), 7.04-7.15(3H, m), 7.29-7.38(6H, m)。

【0255】(3) 4-[N-[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピペリジニル]カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸(0.68 g, 1 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.14 ml, 1.2 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.17 ml, 1.2 mmol), トリエチルアミン(0.17 ml, 1.2 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピペリジニル]カルボニル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.72 g, 92 %)の非結晶性固体を得た。

20 元素分析値 $C_{33}H_{48}N_4O_8ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 64.86; H, 6.20; N, 7.04。

実測値: C, 65.06; H, 6.04; N, 7.16。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.41(9H, s), 1.58-1.86(8H, m), 2.13-2.33(2H, m), 2.59-2.66(1H, m), 3.59-3.78(2H, m), 4.07-4.17(2H, m), 4.28(2H, d, $J=6.4$ Hz), 4.45(2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.10(1H, bs), 6.66(1H, bs), 6.83-6.90(3H, m), 6.97-7.37(13H, m)。

(4) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピペリジニル]カルボニル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.63 g, 0.8 mmol)の酢酸エチル(5 ml)溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液(5 ml)を加えて、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピペリジニル]カルボニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.52 g, 91 %)の非結晶性固体を得た。

40 元素分析値 $C_{33}H_{48}N_4O_8Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 62.30; H, 5.78; N, 7.65。

実測値: C, 62.09; H, 5.73; N, 7.97。

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.44-1.73(5H, m), 2.17(2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.36(1H, bs), 2.69(1H, bs), 3.40-3.50(1H, m), 3.65-3.75(1H, m), 3.92-4.05(2H, m), 4.27(2H, s), 4.48(2H, s), 5.05(2H, s), 6.91(1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.99-7.18(2H, m), 7.25-7.54(13H, m), 8.38(1H, bs), 8.52(2H, bs)。

【0256】実施例 235

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-[1-ベンゾイル-4-ピペリジニル]カルボニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピペリジニル]カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(1.42 g, 2 mmol)の酢酸エチル(10 ml)とテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(0.3 g)を添加した、得られた混合物を常温常圧条件下に水素添加した、触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した、

残留物をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解して、ベンゾイル クロリド(0.35 ml, 3 mmol)、トリエチルアミン(0.42 ml, 3 mmol)を添加した、その混合物を室温で1時間攪拌した、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した、抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[1-ベンゾイル-4-ピペリジニル]カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(0.54 g, 40 %)の非結晶性固体を得た

、元素分析値 $C_{27}H_{34}N_4O_5 \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 68.08; H, 7.10; N, 6.44.

実測値: C, 68.02; H, 6.97; N, 6.36.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.20(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.42(9H, s), 1.66-1.91(6H, m), 2.33(2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.37-2.85(3H, m), 3.64-3.76(3H, m), 4.07(2H, d, $J=7.2$ Hz), 4.28(2H, d, $J=5.4$ Hz), 4.61(1H, bs), 5.05(1H, bs), 6.83-7.41(11H, m).

(2) 4-[N-[1-(ベンゾイル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]]アミノ酪酸 エチルエステルから実施例234の(2)と同様の方法により、4-[N-[1-(ベンゾイル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]]アミノ酪酸 の非結晶性固体を得た、

元素分析値 $C_{27}H_{34}N_4O_5 \cdot H_2O$ として

理論値: C, 66.33; H, 6.84; N, 6.63.

実測値: C, 66.46; H, 6.80; N, 6.49.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.42(9H, s), 1.81(6H, bs), 2.34-2.47(3H, m), 2.71(2H, bs), 3.32(1H, bs), 3.72(2H, bs), 4.26(2H, bs), 4.63(1H, bs), 5.15(1H, bs), 6.85-6.99(3H, m), 7.17-7.42(8H, m).

【0257】(3) 4-[N-[1-(ベンゾイル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]]アミノ酪酸から実施例234の(3)と同様の方法により、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[1-(ベンゾイル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]]アミノブチルアミドの非結晶性

固体を得た、

元素分析値 $C_{27}H_{34}N_4O_5 \cdot H_2O$ として

理論値: C, 68.09; H, 6.67; N, 7.56.

実測値: C, 67.81; H, 6.45; N, 7.75.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.40(9H, s), 1.52-1.94(6H, m), 2.15-2.28(2H, m), 2.43-2.52(2H, m), 2.73(1H, bs), 3.61-3.82(2H, m), 4.04-4.19(1H, m), 4.25(2H, d, $J=4.8$ Hz), 4.46(2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.59(1H, bs), 5.16(1H, bs), 6.75-7.41(15H, m).

(4) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[1-(ベンゾイル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]フェニル]]アミノブチルアミドから実施例234の(4)と同様の方法により N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]フェニル]-N'-[1-(ベンゾイル-4-ピペリジニル)カルボニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た、

元素分析値 $C_{27}H_{34}N_4O_5 \cdot Cl \cdot H_2O$ として

理論値: C, 65.62; H, 6.25; N, 8.27.

実測値: C, 65.35; H, 5.98; N, 8.46.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.28-1.76(6H, m), 2.16(2H, t, $J=8.0$ Hz), 2.23(1H, bs), 2.78(1H, bs), 3.28-3.46(1H, m), 3.67-3.74(2H, m), 4.01(2H, s), 4.26(2H, s), 4.35(1H, bs), 6.98-7.44(16H, m), 8.35(2H, bs).

【0258】実施例 236

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[1-(ベンゼンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[N-[1-(ベンジルオキシ)カルボニル-4-ピペリジニル]カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(1.42 g, 2 mmol)の酢酸エチル(10 ml)とテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(0.3 g)を添加した、得られた混合物を常温常圧条件下に水素添加した、触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した、

残留物をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解して、ベンゼンスルホニル クロリド(0.38 ml, 3 mmol)、トリエチルアミン(0.42 ml, 3 mmol)を添加した、その混合物を室温で1時間攪拌した、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した、抽出液をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[1-(ベンゼンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステ

201

ル(1.2 g, 81 %)の非結晶性固体を得た、

元素分析値 $C_{20}H_{24}N_2O_6ClS$ として理論値: C, 60.54; H, 6.21; N, 5.88.

実測値: C, 60.53; H, 6.20; N, 5.99.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.20(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.44(9H, s), 1.61-1.86(6H, m), 2.07-2.34(5H, m), 3.57-3.78(4H, m), 4.06(2H, d, $J=7.2$ Hz), 4.28(2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.06(1H, bs), 6.77-6.87(3H, m), 7.04-7.16(3H, m), 7.28-7.36(1H, m), 7.49-7.60(3H, m), 7.72-7.77(2H, m).

(2) 4-[N-[(1-ベンゼンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸エチルエステルから実施例234の(2)と同様の方法により、4-[N-[(1-ベンゼンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸の非結晶性固体を得た、

元素分析値 $C_{34}H_{40}N_4O_8ClS \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 58.74; H, 5.94; N, 6.04.

実測値: C, 58.81; H, 5.78; N, 5.74.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.69-1.98(6H, m), 2.11-2.35(5H, m), 3.25(1H, bs), 3.72-3.78(2H, m), 4.05(2H, bs), 4.24(2H, bs), 5.11(1H, bs), 6.84(2H, d, $J=8.0$ Hz), 6.86-7.20(5H, m), 7.29-7.37(1H, m), 7.47-7.63(3H, m), 7.71-7.76(2H, m).

【0259】(3) 4-[N-[(1-ベンゼンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸から実施例234の(3)と同様の方法により、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(1-ベンゼンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミドの非結晶性固体を得た、

元素分析値 $C_{44}H_{48}N_4O_8ClFS \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 61.37; H, 5.90; N, 6.98.

実測値: C, 61.48; H, 5.87; N, 7.12.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.63-1.96(6H, m), 2.02-2.27(5H, m), 3.59-3.80(4H, m), 4.25(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.44(2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.17(1H, bs), 6.58(1H, bs), 6.76-6.85(3H, m), 6.98-7.12(5H, m), 7.16-7.34(3H, m), 7.47-7.59(3H, m), 7.71-7.75(2H, m).

(4) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(1-ベンゼンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミドから実施例234の(4)と同様の方法により N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(1-ベンゼンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニル]]アミノブチルアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た、

202

元素分析値 $C_{30}H_{30}N_4O_6ClFS \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 58.53; H, 5.46; N, 7.58.

実測値: C, 58.79; H, 5.64; N, 7.77.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.46-1.68(6H, m), 2.11-2.18(5H, m), 3.32-3.73(4H, m), 4.01(2H, s), 4.36(2H, s), 6.84(1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.04-7.59(12H, m), 7.63-7.71(3H, m), 8.32-8.47(3H, m).

【0260】実施例 237

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(4-ビフェニル)カルバモイル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

- (1) 4-フェニル安息香酸(2.0 g, 10 mmol), ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)(4.1 g, 15 mmol), トリエチルアミン(1.2 g, 12 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)の混合物を室温で1時間攪拌した、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した、抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン(20 ml)を加えて、得られた混合物を加熱還流下に3時間攪拌した。その後、反応液に4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(2.31 g, 5 mmol)と 4-ジメチルアミノピリジン(1.22 g, 10 mmol)を加え、得られた混合物を5時間加熱還流下に攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した、抽出液を1規定 水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-[(4-ビフェニル)カルバモイル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(2.2 g, 67 %)の非結晶性固体を得た、

元素分析値 $C_{37}H_{40}N_4O_6Cl$ として

理論値: C, 67.52; H, 6.13; N, 6.38.

実測値: C, 67.30; H, 5.96; N, 6.57.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.22(3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.42(9H, s), 1.84-1.98(2H, m), 2.41(2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.74(2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.10(2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.24(2H, d, $J=4.4$ Hz), 4.93(1H, bs), 6.45(1H, s), 6.89-6.95(3H, m), 7.08(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.17(1H, dd, $J=2.2, 8.4$ Hz), 7.29-7.58(11H, m).

- (2) 4-[N-[(4-ビフェニル)カルバモイル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(2.0 g, 3 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)とエタノール(5 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(6 ml, 6 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、1規定 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した、抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、4-[N-[(4-ビフェニル)カルバモイル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニル

203

アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ
酪酸 (1.85 g, 98 %)の非結晶性固体を得た、

元素分析値 $C_9H_9N_3O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 65.77; H, 5.83; N, 6.57.

実測値: C, 65.83; H, 5.82; N, 6.52.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.82-1.96(2H, m), 2.44(2H, bs), 3.78(2H, bs), 4.24(2H, d, $J=4.4$ Hz), 5.09(1H, bs), 6.35(1H, bs), 6.89-7.05(3H, m), 7.18(1H, dd, $J=2.2, 8.6$ Hz), 7.28-7.58(13H, m).

【0261】(3) 4-[N-[(4-ビフェニル)カルバモイル]-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸(0.95 g, 1.5 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.21 ml, 1.8 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.25 ml, 1.8 mmol), トリエチルアミン(0.25 ml, 1.8 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した、抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した、減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(4-ビフェニル)カルバモイル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.82g, 75 %)の非結晶性固体を得た、

元素分析値 $C_{42}H_{42}N_6O_6ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.60; H, 5.81; N, 7.51.

実測値: C, 67.94; H, 5.67; N, 7.73.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.41(9H, s), 1.85-1.95(2H, m), 2.34(2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.77(2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.23(2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.48(2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.00(1H, bs), 6.68(1H, bs), 6.76(1H, bs), 6.87-6.98(2H, m), 7.01-7.58(18H, m).

(4) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(4-ビフェニル)カルバモイル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミド(0.74 g, 1 mmol)の酢酸エチル(5 ml)溶液に4規定塩化水素酢酸エチル溶液(5 ml)を加えて、室温で1時間攪拌した、反応液を減圧下濃縮した、析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(4-ビフェニル)カルバモイル]]アミノブチルアミド 塩酸塩(0.61 g, 91 %)の非結晶性固体を得た、

元素分析値 $C_{47}H_{45}N_4O_6Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 65.10; H, 5.32; N, 8.21.

実測値: C, 65.06; H, 5.27; N, 8.10.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.70-1.79(2H, m), 2.20-2.27(2H, m), 3.62(2H, bs), 3.97(2H, s), 4.30(2H, s), 6.92(1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.08-7.19(3H, m), 7.25-7.52(15H, m), 7.61(2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.32-8.52(3H, m).

【0262】実施例 238

204

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]アセチル]]アミノブチルアミド 3塩酸塩(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-クロロアセチル]アミノブチルアミドと4-(2-メトキシフェニル)ピペラジンから実施例194の(2)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]アセチル]]アミノブチルアミドの非結晶性固体を得た、

元素分析値 $C_{42}H_{44}N_6O_6ClF \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 64.40; H, 6.43; N, 8.94.

実測値: C, 64.45; H, 6.25; N, 8.94.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.43(9H, s), 1.81-1.85(4H, m), 2.23-2.28(2H, m), 2.57-2.72(4H, m), 3.05(3H, s), 3.06-3.08(2H, m), 3.68-3.78(2H, m), 3.84(2H, s), 4.29(2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.47(2H, d, $J=5.8$ Hz), 5.16(1H, bs), 6.83-7.38(16H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]アセチル]]アミノブチルアミドから実施例194の(3)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]アセチル]]アミノブチルアミド 3塩酸塩の非結晶性固体を得た、元素分析値 $C_{47}H_{44}N_6O_6Cl_3F \cdot 1/2H_2O$ として理論値: C, 56.07; H, 5.72; N, 8.84.

実測値: C, 56.22; H, 5.74; N, 8.85.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.76(2H, t, $J=7.0$ Hz), 2.26(2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.11-3.63(11H, m), 3.79(2H, s), 3.86-3.97(2H, m), 4.05(2H, s), 4.27(2H, s), 6.88-7.17(8H, m), 7.27-7.54(6H, m), 7.65(1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.54(1H, bs), 8.73(2H, bs).

【0263】実施例 239

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリル)アセチル]]アミノブチルアミド 2塩酸塩(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-クロロアセチル]アミノブチルアミドと3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリンから実施例194の(2)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリル)アセチル]]アミノブチルアミドの非結晶性固体を得た、

元素分析値 $C_{46}H_{44}N_4O_6Cl_2F \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 66.33; H, 6.26; N, 7.74.

50

205

実測値: C, 66.45; H, 5.96; N, 7.78.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 1.78-1.89(2H, m), 2.23-2.36(2H, m), 2.72-2.88(4H, m), 3.18(2H, d, J=1.6Hz), 3.67(2H, s), 3.72-3.78(2H, m), 4.25(2H, d, J=6.2Hz), 4.46(2H, d, J=5.8Hz), 5.08(1H, bs), 6.81-6.84(3H, m), 6.93-7.34(12H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリル)アセチル]アミノブチルアミドから実施例194の(3)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリル)アセチル]アミノブチルアミド 2 塩酸塩の非結晶性固体を得た。元素分析値 C₃₃H₃₈N₄O₅Cl₂・F・1/2H₂Oとして理論値: C, 60.31; H, 5.64; N, 8.04.

実測値: C, 60.31; H, 5.83; N, 8.30.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.73-1.80(2H, m), 2.26(2H, t, J=7.4Hz), 2.90-3.17(2H, m), 3.43-3.67(4H, m), 3.85-4.00(2H, m), 4.05(2H, s), 4.28(2H, s), 4.48-4.56(2H, m), 6.86(1H, s), 7.09-7.68(14H, m), 8.51(1H, b s), 8.72(2H, bs).

【0264】実施例 240

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[スピロ(1H-インデン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]アセチル]]アミノブチルアミド 2塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-クロロアセチル]アミノブチルアミドとスピロ(1H-インデン-1,4'-ピペリジン)から実施例194の(2)と同様の方法により N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[スピロ(1H-インデン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]アセチル]]アミノブチルアミドの非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₄₄H₄₈N₆O₆ClF・1/2H₂Oとして

理論値: C, 68.07; H, 6.36; N, 7.22.

実測値: C, 68.34; H, 6.14; N, 7.08.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.42(9H, s), 1.89-1.98(4H, m), 2.11-2.50(6H, m), 2.88-3.08(2H, m), 3.14(2H, s), 3.65-3.84(2H, m), 4.29(2H, d, J=6.2Hz), 4.47(2H, d, J=5.6Hz), 5.14(1H, bs), 6.72(1H, d, J=5.7Hz), 6.79(1H, d, J=5.7Hz), 6.89-6.94(3H, m), 7.01-7.38(12H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[スピロ(1H-インデン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]アセチル]アミノブチルアミドから実施例194の(3)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-

206

N'-[[スピロ(1H-インデン-1,4'-ピペリジン)-1'-イル]アセチル]アミノブチルアミド 塩酸塩の2非結晶性固体を得た。元素分析値 C₃₃H₃₈N₄O₅Cl₂・F・3/2H₂Oとして理論値: C, 61.06; H, 5.91; N, 7.30.

実測値: C, 61.16; H, 5.93; N, 7.45.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.17-1.32(2H, m), 1.74-1.79(2H, m), 2.23-2.28(2H, m), 2.51-2.74(2H, m), 3.39-3.54(4H, m), 3.89-4.05(4H, m), 4.28(2H, s), 6.85-6.90(2H, s), 7.10-7.56(13H, m), 7.63-7.68(2H, m), 8.51(1H, bs), 8.74(2H, bs).

【0265】実施例 241

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-ピペラジニル]アセチル]]アミノブチルアミド 2塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-クロロアセチル]アミノブチルアミドと4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-ピペランから実施例194の(2)と同様の方法により N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-ピペラジニル]]アセチル]]アミノブチルアミドの非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₄₄H₄₈N₆O₆ClF・H₂Oとして

理論値: C, 63.19; H, 6.17; N, 10.28.

実測値: C, 63.45; H, 6.00; N, 10.39.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 1.65-1.89(8H, m), 2.27-2.48(4H, m), 3.01-3.10(3H, m), 3.76(2H, s), 4.29(2H, d, J=6.2Hz), 4.47(2H, d, J=5.6Hz), 5.25(1H, bs), 6.79(1H, bs), 6.89-7.39(15H, m), 9.11(1H, bs).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-ピペラジニル]アセチル]アミノブチルアミドから実施例194の(3)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-ピペラジニル]アセチル]アミノブチルアミド 2塩酸塩の非結晶性固体を得た。元素分析値 C₃₃H₃₈N₆O₆Cl₂・F・H₂Oとして理論値: C, 57.76; H, 5.61; N, 10.64.

実測値: C, 57.50; H, 5.75; N, 10.65.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.77-1.91(4H, m), 2.12-2.28(2H, m), 2.74-2.89(2H, m), 3.39-3.58(4H, m), 3.79-3.87(4H, m), 4.08(2H, s), 4.28(2H, s), 4.55(1H, bs), 6.86(1H, d, J=2.2Hz), 7.01-7.67(14H, m), 8.49(1H, b s), 8.72(2H, bs).

【0266】実施例 242

207

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(4-ビフェニルオキシ)アセチル]]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-クロロアセチル]アミノブチルアミドと4-フェニルフェノールから実施例194の(2)と同様の方法により N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(4-ビフェニルオキシ)アセチル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミドの非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_6$ ClFとして理論値: C, 68.65; H, 5.76; N, 5.59。

実測値: C, 68.54; H, 5.60; N, 5.50。

1H -NMR(CDC $_3$) δ : 1.41(9H, s), 1.85-1.92(2H, m), 2.28(2H, t, J=6.7Hz), 3.67-3.88(2H, m), 4.27(2H, d, J=4.2Hz), 4.44(2H, d, J=5.4Hz), 4.53(2H, d, J=2.0Hz), 5.13(1H, bs), 6.52(1H, bs), 6.84-7.54(20H, m)。

(2) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[(4-ビフェニルオキシ)アセチル]-N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノブチルアミドから実施例194の(3)と同様の方法により N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-[(4-ビフェニルオキシ)アセチル]アミノブチルアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_6$ Cl $_2$ F \cdot 1/2H $_2$ Oとして

理論値: C, 65.42; H, 5.35; N, 6.02。

実測値: C, 65.78; H, 5.31; N, 6.01。

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.69-1.75(2H, m), 2.21(2H, t, J=8.4Hz), 3.54-3.85(2H, m), 4.02(2H, s), 4.27(2H, s), 4.46(1H, d, J=15.1Hz), 4.63(1H, d, J=15.1Hz), 6.85-6.92(3H, m), 7.11-7.59(16H, m), 7.67(1H, d, J=8.8Hz), 8.39(2H, bs)。

【0267】実施例 243

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(1-ナフタレンスルホニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 4-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(2.3 g, 5.0 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.2 g, 10 mmol), 1-ナフタレンスルホニルクロリド(2.3 g, 10 mmol)とテトラヒドロフラン(20 ml)溶液の混合物を60℃で72時間攪拌後、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-[N-(1-ナフタレンスルホニル)-N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]]アミノ酪酸 エチルエステル(2.3 g, 71 %)の油状物を得た。元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_7$ ClS \cdot 1/2H $_2$ Oとして

208

理論値: C, 61.67; H, 5.78; N, 4.23。

実測値: C, 61.90; H, 5.62; N, 4.32。

1H -NMR(CDC $_3$) δ : 1.22(3H, t, J=7.0Hz), 1.47(9H, s), 1.76-1.90(2H, m), 2.41(2H, t, J=7.3Hz), 3.80(2H, bs), 4.07(2H, q, J=7.0Hz), 4.18(2H, d, J=5.8Hz), 4.82(1H, bs), 6.08(1H, s), 6.21(1H, d, J=7.8Hz), 6.46(1H, d, J=2.2Hz), 6.97-7.16(3H, m), 7.39-7.54(4H, m), 7.86(1H, d, J=7.4Hz), 8.01(1H, d, J=8.4Hz), 8.14(1H, dd, J=2.2, 7.4Hz), 8.49(1H, d, J=8.8Hz)。

(2) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(1-ナフタレンスルホニル)]アミノ酪酸 エチルエステルから実施例6の(3)と同様の方法により 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(1-ナフタレンスルホニル)]アミノ酪酸の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_7$ ClSとして理論値: C, 61.48; H, 5.32; N, 4.48。

実測値: C, 61.16; H, 5.35; N, 4.41。

1H -NMR(CDC $_3$) δ : 1.40(9H, s), 1.85-1.95(2H, m), 2.41(2H, bs), 3.72(1H, bs), 4.14(2H, bs), 5.06(1H, bs), 5.86(1H, d, J=8.0Hz), 6.07-6.28(1H, m), 6.46(1H, s), 6.63-6.87(2H, m), 7.08(2H, s), 7.40-7.54(4H, m), 7.91(1H, bs), 8.05(1H, d, J=8.6Hz), 8.16(1H, d, J=7.4Hz), 8.44(1H, d, J=8.8Hz)。

【0268】(3) 4-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(1-ナフタレンスルホニル)]アミノ酪酸から実施例6の(4)と同様の方法により N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(1-ナフタレンスルホニル)]アミノブチルアミドの非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_6$ ClFとして理論値: C, 63.97; H, 5.37; N, 5.74。

実測値: C, 63.77; H, 5.39; N, 5.60。

1H -NMR(CDC $_3$) δ : 1.46(9H, s), 1.83(2H, t, J=7.0Hz), 2.35(2H, t, J=7.0Hz), 3.72-3.78(2H, m), 4.17(2H, d, J=2.2Hz), 4.47(2H, d, J=5.8Hz), 4.87(1H, bs), 6.09-6.15(2H, m), 6.15-6.27(1H, s), 6.49(1H, d, J=2.2Hz), 6.96-7.55(10H, m), 7.87(1H, d, J=7.4Hz), 8.02(1H, d, J=8.6Hz), 8.08(1H, dd, J=1.2, 7.4Hz), 8.46(1H, d, J=8.6Hz)。

(4) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(1-ナフタレンスルホニル)]アミノブチルアミドから実施例6の(5)と同様の方法により N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(1-ナフタレンスルホニル)]アミノブチルアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_7$ Cl $_2$ FS \cdot 1/2H $_2$ Oとして理論値: C, 60.27; H, 4.91; N, 6.20。

実測値: C, 60.48; H, 4.90; N, 6.07.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.62-1.71(2H, m), 2.21(2H, t, J=5.4Hz), 3.66(2H, s), 3.93(2H, s), 4.25(2H, d, J=4.6Hz), 6.28-6.31(1H, m), 6.51(1H, d, J=1.2Hz), 6.80(1H, s), 7.07-7.40(7H, m), 7.50-7.66(4H, m), 8.06-8.13(2H, m), 8.25(1H, d, J=8.0Hz), 8.30-8.50(4H, m).

【0269】実施例 244

N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-(4-クロロ-2-[4-(1-ピペラジニル)フェノキシ]フェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 塩酸塩

(1) 1-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジンから実施例198の(1)と同様の方法で4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)フェノールを合成した。¹H-NMR(CDC₃) δ: 1.49(9H, s), 2.95-3.00(2H, m), 3.55-3.60(2H, m), 6.03(1H, bs), 6.74-6.97(4H, m). 4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン(2.63 g, 15 mmol), 4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)フェノール (4.18 g, 15 mmol), 炭酸カリウム(2.07 g, 15mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)の混合物を100℃で12時間

撹拌した, 反応液を冷却後, 水に注ぎ酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し, 溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して, 4-[4-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(5.8 g, 89 %)の結晶を得た。

融点 124-125℃
元素分析値 C₂₁H₂₄N₃O₆Clとして

理論値: C, 58.13; H, 5.58; N, 9.68.

実測値: C, 57.98; H, 5.57; N, 9.56.

¹H-NMR(CDC₃) δ: 1.49(9H, s), 3.11-3.16(4H, m), 3.58-3.63(4H, m), 6.87(1H, d, J=2.2Hz), 6.93-7.05(4H, m), 7.08(1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.90(1H, d, J=8.8Hz).

(2) 4-[4-(5-クロロ-2-ニトロフェノキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(5.64 g, 13 mmol)の酢酸エチル(100 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(1.3 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に水素添加した。触媒をろ別して, ろ液を減圧下濃縮した, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 4-[4-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(4.0 g, 76 %)の結晶を得た。

融点 95-96℃

¹H-NMR(CDC₃) δ: 1.49(9H, s), 3.02-3.10(4H, m), 3.56-3.61(4H, m), 3.84(2H, bs), 6.68-6.72(2H, m), 6.77-6.93(5H, m).

【0270】(3) 4-[4-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(3.8 g, 9.5 mmol), 4-ブロモ酪酸 エチルエステル

(2.7 ml, 19 mmol), 炭酸カリウム(1.3 g, 9.5 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合物を60℃で72時間撹拌した。反応液を冷却後, 水に注ぎ, 酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, 4-[2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(3.5 g, 71 %)の油状物を得た。

元素分析値 C₂₇H₃₆N₃O₆Clとして

理論値: C, 62.60; H, 7.00; N, 8.11.

実測値: C, 62.55; H, 7.20; N, 7.85.

¹H-NMR(CDC₃) δ: 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.49(9H, s), 1.88-2.02(2H, m), 2.40(2H, t, J=7.1Hz), 3.03-3.25(6H, m), 3.56-3.61(4H, m), 4.12(2H, q, J=7.0Hz), 4.29(1H, bs), 6.55-6.76(2H, m), 6.85-7.06(5H, m).

(4) 4-[2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酪酸 エチルエステル(3.4 g, 6.5 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(1.6 g, 13 mmol)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド(2.2 g, 10 mmol)を加えた, 反応液を室温で5時間撹拌後, 水に注ぎ酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, 4-[N-[2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)]フェノキシ-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(3.4 g, 74 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₄₀H₄₄N₃O₆Clとして

理論値: C, 68.80; H, 6.35; N, 6.02.

実測値: C, 69.03; H, 6.36; N, 6.00.

¹H-NMR(CDC₃) δ: 1.24(3H, t, J=7.0Hz), 1.49(9H, s), 2.00(2H, t, J=7.5Hz), 2.48(2H, t, J=7.5Hz), 3.01-3.10(4H, m), 3.55-3.60(4H, m), 3.80-3.90(1H, m), 4.06-4.13(1H, m), 4.11(2H, q, J=7.0Hz), 6.48-6.57(3H, m), 6.79-6.85(2H, m), 6.93-7.05(1H, m), 7.21-7.48(8H, m), 7.51-7.58(2H, m).

【0271】(5) 4-[N-[2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)]フェノキシ-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸 エチルエステル(3.1 g, 4.5 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とエタノール(10 ml)の溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(9 ml, 9 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した, 反応液に水を加えて, 1規定 塩酸で酸性にした後, 酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して, 4-[N-[2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)]フェノキシ-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベン

211

ゾイル)]アミノ酪酸(2.9 g, 96 %)の結晶を得た。

融点192-193℃

元素分析値 $C_8H_8N_2O_6Cl$ として

理論値: C, 68.10; H, 6.02; N, 6.27.

実測値: C, 68.39; H, 6.11; N, 6.06.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.48(9H, s), 1.95-2.04(2H, m), 2.51-2.56(2H, m), 3.01-3.09(4H, m), 3.54-3.59(4H, m), 3.80-3.89(1H, m), 4.07-4.21(1H, m), 6.50-6.55(3H, m), 6.78-7.07(1H, m), 7.22-7.58(10H, m).

(6) 4-[N-[2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)]フェノキシ-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酪酸(1.3 g, 2.0 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.27 ml, 2.4 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.33 ml, 2.4 mmol), トリエチルアミン(0.33 ml, 2.4 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を室温で2時間攪拌した, 反応液を水に注ぎ, 酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(1.4 g, 90 %)の非結晶性固体を得た,

元素分析値 $C_{48}H_{48}N_8O_6ClF$ として

理論値: C, 69.53; H, 5.96; N, 7.21.

実測値: C, 69.50; H, 6.22; N, 7.12.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.49(9H, s), 1.94-2.01(2H, m), 2.40-2.44(2H, m), 3.01-3.09(4H, m), 3.55-3.60(4H, m), 3.71-3.88(1H, m), 4.14-4.27(1H, m), 4.53(2H, d, J=5.8Hz), 6.46-6.53(3H, m), 6.77-6.84(2H, m), 6.94-7.59(16H, m).

(7) N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[2-[4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)]フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド(1.2 g, 1.5 mmol)の2規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した, 反応液を減圧下濃縮した, 析出した固体をろ取した後, エチルエーテルで洗浄して N-(2-フルオロベンジル)-4-[N'-[4-クロロ-2-[4-(1-ピペラジニル)]フェノキシ]フェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノブチルアミド 2塩酸塩(1.0 g, 90 %)の非結晶性固体を得た,

元素分析値 $C_{40}H_{40}N_4O_6Cl_2 \cdot H_2O$ として

理論値: C, 62.54; H, 5.51; N, 7.29.

実測値: C, 62.82; H, 5.75; N, 7.24.

1H -NMR($DMSO-d_6$) δ : 1.85-1.88(2H, m), 2.25-2.32(2H, m), 3.23(4H, bs), 3.37(4H, bs), 3.82(2H, s), 4.30(2H, s), 6.40(1H, s), 6.67-6.71(2H, m), 6.98-7.67(17H, m), 8.40(1H, bs), 9.43(1H, bs).

【0272】実施例 245

N-(2-フルオロベンジル)-2-[N'-[2-[3-(アミノメチル)

212

フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミド 塩酸塩

(1) [3-(2-アミノ-5-クロロフェノキシ)ベンジルカルバミド酸 tert-ブチルエステル(5.2 g, 15 mmol), プロモ酢酸 エチルエステル(3.3 ml, 30 mmol), 炭酸カリウム(2.1 g, 15 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)の混合物を60℃で12時間攪拌した, 反応液を冷却後, 水に注ぎ, 酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した, 減圧下濃縮して, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, 2-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酢酸 エチルエステル(4.3 g, 66 %)の油状物を得た,

元素分析値 $C_{22}H_{22}N_2O_6Cl$ として

理論値: C, 60.76; H, 6.26; N, 6.44.

実測値: C, 60.50; H, 6.24; N, 6.33.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.28(3H, t, J=7.1Hz), 1.45(9H, s), 3.91(2H, s), 4.22(2H, q, J=7.1Hz), 4.29(2H, d, J=6.2Hz), 4.78(1H, bs), 4.94(1H, bs), 6.52(1H, d, J=8.4Hz), 6.78(1H, d, J=2.6Hz), 6.81-7.05(4H, m), 7.29(1H, t, J=7.8Hz).

(2) 2-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]アミノ酢酸 エチルエステル(1.7 g, 4.0 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(0.98 g, 8 mmol)のテトラヒドロフラン(30 ml)溶液に4-フェニルベンゾイルクロリド(1.7 g, 8 mmol)を加えた, 反応液を室温で3時間攪拌後, 水に注ぎ酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した,

減圧下濃縮して, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, 2-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酢酸 エチルエステル(1.3 g, 53 %)の非結晶性固体を得た,

元素分析値 $C_{35}H_{35}N_3O_6Cl \cdot 1/2H_2O$ として

理論値: C, 67.35; H, 5.81; N, 4.49.

実測値: C, 67.40; H, 5.93; N, 4.59.

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.30(3H, t, J=7.2Hz), 1.44(9H, s), 4.00-4.23(3H, m), 4.28(2H, d, J=5.4Hz), 4.84-5.06(2H, m), 6.67-6.73(2H, m), 6.83(1H, s), 6.91-6.95(1H, m), 7.11(1H, d, J=8.4Hz), 7.27-7.48(9H, m), 7.55-7.60(2H, m).

【0273】(3) 2-[N-[2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酢酸 エチルエステル(1.2 g, 2.0mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)とエタノール(5 ml)の溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(4 ml, 4 mmol)を添加した, 得られた混合物を室温で2時間攪拌した, 反応液に水を加えて, 1規定 塩酸で酸性にした後, 酢酸エチルで抽出した, 抽出液を水洗した後, 無

水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、2-[N-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酢酸 (1.1 g, 92 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₂₃H₂₃N₂O₆Cl・1/2H₂O として

理論値: C, 66.29; H, 5.43; N, 4.69.

実測値: C, 66.08; H, 5.51; N, 4.67.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 4.27(2H, d, J=5.6Hz), 4.50(2H, bs), 4.90(1H, bs), 4.99(1H, bs), 6.68(2H, s), 6.81(1H, s), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 7.09(1H, d, J=7.8Hz), 7.26-7.48(9H, m), 7.54-7.59(2H, m).

(4) 2-[N-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル]-N-(4-フェニルベンゾイル)]アミノ酢酸(0.30 g, 0.5 mmol), 2-フルオロベンジルアミン(0.07 ml, 0.6 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.08 ml, 0.6mmol), トリエチルアミン(0.08 ml, 0.6 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(2-フルオロベンジル)-2-[N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミド(0.29 g, 85 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₄₀H₄₁N₃O₆ClF・1/2H₂Oとして

理論値: C, 68.32; H, 5.45; N, 5.98.

実測値: C, 68.54; H, 5.28; N, 5.91.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 4.15(2H, d, J=6.8Hz), 4.51(4H, bs), 4.82(1H, bs), 6.29(1H, d, J=8.0Hz), 6.42(1H, s), 6.54(1H, d, J=1.8Hz), 6.96-7.09(3H, m), 7.13-7.48(13H, m), 7.54-7.59(2H, m).

【0274】(5) N-(2-フルオロベンジル)-2-[N'-(2-[3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミド(0.15 g, 0.35 mmol)の2規定塩化水素酢酸エチル溶液(10 ml)を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取した後、エチルエーテルで洗浄してN-(2-フルオロベンジル)-2-[N'-(2-[3-(アミノメチル)フェノキシ]-4-クロロフェニル)-N'-(4-フェニルベンゾイル)]アミノアセトアミド塩酸塩(0.15 g, 68 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₅H₃₅N₃O₆Cl₂F・1/2H₂Oとして

理論値: C, 65.73; H, 4.89; N, 6.57.

実測値: C, 65.44; H, 4.96; N, 6.48.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.99-4.15(3H, m), 4.38(2H, s), 4.72(1H, d, J=16.4Hz), 6.68(1H, s), 6.82(1H, d, J=7.0Hz), 7.14-7.50(15H, m), 7.59-7.69(3H, m), 8.44(2

H, bs), 8.66(1H, bs).

【0275】以下に本発明化合物の薬理作用を具体的に示すが、これらに限定されるものではない。なお、大腸菌を用いての遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング(Molecular Cloning, T. Maniatis ら)、1989年度版に記載の方法に従った。

(1) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR1 cDNAの塩基配列[プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー(Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年]に基づき、DNAオリゴマーS1-1及びS1-2を合成した。S1-1の配列は、5'-GGTCGACCTCAGCTAGGATGTTCCCAATG-3' (配列番号: 1) であり、S1-2の配列は、5'-GGTCGACCCGGGCTCAGAGCGTCGTGAT-3' (配列番号: 2) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記のDNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Pfu DNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、該Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.2 kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、HincIIサイトで開裂したpUC18に接続し、コンピテントセルであるエシエリヒア コリ(Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置ALF DNAシーケンサー(ファルマシア社製造)で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の文献に記載された配列と完全に一致した。

【0276】(2) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAの発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、pAKKO-111を用いた。pAKKO-111は次のように構築した。特開平5-076385号公報に記載のpTB1417からHindIII及びClaI処理によってSRαプロモーター及びpolyA付加シグナルを含む1.4 kbのDNA断片を得た。また、pTB348 [バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ(Biochem. Biophys. Res. Commun.)], 128, 256

ー264頁, 1985年] からC1a I及びSa1I処理によりジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)遺伝子を含む4.5kbのDNA断片を得た。これらのDNA断片をT4ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4リガーゼにより連結し、pAKKO-111プラスミドを構築した。次に前記(1)で得られたヒト・SSTR1 DNA断片を有するプラスミド5μgを制限酵素Sa1Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR1をコードする1.2kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111(5.5kb)1μgをSa1Iで消化し、ヒト・SSTR1 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.2kbのDNA断片をT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR1 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR1を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリJM109/pA-1-11-SSTR1と表示する。

【0277】(3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1(SSTR1) DNAのCHO(dhfr⁻)細胞への導入と発現

CHO(dhfr⁻)細胞1X10⁸細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(2)で得たヒト・SSTR1 cDNA発現プラスミド1 pA-1-11-SSTR1、10μgをリン酸カルシウム法(セルフェクトトランスフェクションキット; ファルマシア(Cell Phect Transfection Kit; Pharmacia))で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR+細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ソマトスタチン蛋白質活性を以下の方法で測定した。ヒト・SSTR cDNA発現細胞株を測定用緩衝液[50mMのトリス塩酸、1mMのEDTA、5mMの塩化マグネシウム、0.1%のBSA、0.2mg/mlのバシトラシン、10μg/mlのロイペプチン、1μg/mlのペプスタチン、200units/mlのアプロチニン(pH7.5)]で希釈し、細胞数を200μl当たり2X10⁴個に調整した。200μlをチューブに分注し、5nM [¹²⁵I]-ソマトスタチン-14(2000Ci/mmol, アマシャム(Amersham))2μlを添加し、25℃、60分間インキュベーションした。また、非特異的結合量(NSB)を測定するために、ソマトスタチン-14(10⁻⁴M)2μlを加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液[50mMのトリス塩酸、1mMのEDTA、5mMの塩化マグネシウム(pH7.5)](1.5ml)を添加し、GF/Fガラス繊維ろ紙(Whatman社)でろ過、さらに同緩衝液(1.5ml)で洗浄した。ろ紙の[¹²⁵I]をγ-カウンターで測定した。このようにして、ソマトスタチン結合性の高い細胞株、SSTR1-8-3を選択した。

【0278】(4) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2(SSTR2) DNAのクローニング
公知のヒト・SSTR2 cDNAの塩基配列[プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユースエー(Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年]に基づき、DNAオリゴマーPT-1及びPT-2を合成した。PT-1の配列は、5'-GGTCGACACCATGGACATGGCGGATGAG-3'(配列番号:3)であり、PT-2の配列は、5'-GGTCGACAGTTCAGATACTGGTTTGG-3'(配列番号:4)である。ヒト下垂体cDNA(クロンテック社、カタログ番号7173-1)を鋳型として用いた。該cDNA 1ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25pmolに加え、Taq DNAポリメラーゼ(宝酒造(株))2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、前記Taq DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で30秒間、52℃で20秒間、72℃で60秒間を1サイクルとして、30サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.1kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、Hinc IIサイトで開裂したpUC118に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ(Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を2株(No.5及びNo.7)選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置373ADNAシーケンサー(アプライドバイオシステム社製)で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、No.5株のSa1I-BstPI間の770ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所確認され、No.7株のBstPI-Sa1I間の360ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所確認された。そこで、No.5株のBstPI-Sa1I断片及びNo.7株のBstPI-Sa1Iを除いた残りの断片を、アガロース電気泳動で精製し、これらをライゲーション反応で繋げたプラスミドを構築した。本プラスミドの挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

【0279】(5) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2(SSTR2) DNAの発現プラスミドの構築
CHO(チャイニーズハムスター卵巣)細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111

10

20

30

40

50

を用いた。前記(4)で得られたヒト・SSTR2 cDNA断片を有するプラスミド5 μ gを制限酵素SalIで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR2をコードする1.1kbのDNA断片を回収した。そして、前記発現ベクターpAKKO-111(5.5kb)1 μ gをSalIで消化し、ヒト・SSTR2 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.1kbのDNA断片をT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR2 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpAC01を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ(Escherichia coli) JM109/pAC01と表示する。

【0280】(6) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞1 \times 10⁶細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR2 cDNA発現プラスミド pAC01、10 μ gをリン酸カルシウム法(Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia)で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR⁺細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ヒト・SSTR2を高発現する細胞株、SSTR2-HS5-9を選択した。

【0281】(7) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAのクローニング
公知のヒト・SSTR3 cDNAの塩基配列[モレキュラーエンドクリノロジー (Mol. Endocrinol.), 6巻, 2136-2142頁, 1992年]に基づき、DNAオリゴマー、S3-1及びS3-2を合成した。S3-1の配列は、5'-GGTCGACCTCAACCATGGACATGCTTCATC-3' (配列番号: 5)であり、S3-2の配列は、5'-GGTCGACTTTCCCCAGGCCCTACAGGTA-3' (配列番号: 6)である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1)を用いた。該DNA0.5ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25pmol加え、PfuDNAポリメラーゼ(ストラタジーン(株))2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイ

ズ(約1.3kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

【0282】(8) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(7)で得られたヒト・SSTR3 DNA断片を有するプラスミド5 μ gを制限酵素SalIで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR3をコードする1.3kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111(5.5kb)1 μ gをSalIで消化し、ヒト・SSTR3 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクターと1.3kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR3 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR3を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ(Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR3と表示する。

【0283】(9) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞1 \times 10⁶細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR3 DNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR3、10 μ gをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR⁺細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR3-15-19を選択した。

【0284】(10) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR4 DNAの塩基配列[プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 90巻, 4196-4200頁, 1993年]に基づき、DNAオリゴマー、S4-1及びS4-2を合成した。S4-1の配列は、5'-GGCTCGAGT CACCATGAGCGCCCCCTCG-3' (配列

番号：7) であり、S4-2の配列は、5'-GGGC
TCGAGCTCCTCAGAAGGTGGTGG-
3' (配列番号：8) である。鋳型としては、ヒト染色
体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550
-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記DNAオリ
ゴマーをそれぞれ25 pmol加え、PfuDNAポリ
メラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポ
リメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、PfuD
NAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条
件は、94℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分
間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応
液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的
とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増
幅されていた。前記(1)記載の方法により該DNA断
片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想され
るアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に
一致した。

【0285】(11) ヒト・ソマトスタチンレセプター
蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DNAの発現プラス
ミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載
のpAKKO-111を用いた。前記(10)で得られ
たヒト・SSTR4 DNA断片を有するプラスミド5
μgを制限酵素XhoIで消化した後、1%アガロース
ゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR4をコードする
1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発
現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1μgを
SalIで消化し、ヒト・SSTR4 DNA断片を挿
入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベ
クター断片と1.2 kbのDNA断片とをT4DNAリガ
ーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大
腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・S
STR4 DNA断片がプロモーターに対して順方向に
挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR4を
得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escheric
hia coli) JM109/pA-1-11-SSTR4と
表示する。

【0286】(12) ヒト・ソマトスタチンレセプター
蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DNAのCHO (d
hfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞1X10⁶細胞を、直径8 cm
のシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF
12培地で24時間培養し、この細胞に前記(8)で得
たヒト・SSTR4 DNA発現プラスミド pA-1
-11-SSTR4、10μgをリン酸カルシウム法で
導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児
血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを
形成する細胞 (すなわち、DHFR⁺細胞) を選択し
た。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一
細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチ

ンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインデ
ィングアッセイにより測定した。このようにして、ソマ
トスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR4-1-2
を選択した。

【0287】(13) ヒト・ソマトスタチンレセプター
蛋白質サブタイプ (SSTR5) DNAのクローニング
公知のヒト・SSTR5 cDNAの塩基配列 [Biochem.
Biophys. Res. Commun., 195巻, 844-852
頁, 1993年] に基づき、DNAオリゴマー、S5-
1及びS5-2を合成した。S5-1の配列は、5'-
GGTCGACCAACCATGGAGCCCCCTGTT
CCC-3' (配列番号：9) であり、S5-2の配列
は、5'-CCGTCGACACTCTCACAGCT
TGCTGG-3' (配列番号：10) である。鋳型と
しては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ
番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ng
に前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、
PfuDNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.
5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液
組成は、PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書
に従った。反応条件は、94℃で1分間、66℃で1分
間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル
繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動し
たところ、目的とするサイズ (約1.1 kb) のDNA
断片が特異的に増幅されていた。前記(1)記載の方法
により該DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基
配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載さ
れた配列と完全に一致した。

【0288】(14) ヒト・ソマトスタチンレセプター
蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAの発現プラス
ミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載
のpAKKO-111を用いた。前記(13)で得られ
たヒト・SSTR5 DNA断片を有するプラスミド5
μgを制限酵素SalIで消化した後、1%アガロース
ゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR5をコードする
1.1 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発
現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1μgを
SalIで消化し、ヒト・SSTR5 DNA断片を挿
入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベ
クター断片と1.1 kbのDNA断片とをT4DNAリガ
ーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大
腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・S
STR5 DNA断片がプロモーターに対して順方向に
挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR5を
得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escheric
hia coli) JM109/pA-1-11-SSTR5と
表示する。

【0289】(15) ヒト・ソマトスタチンレセプター
蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAのCHO (d

hfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞 1 X 10⁶ 細胞を、直径 8 cm のシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハム F 12 培地で 24 時間培養し、この細胞に前記 (11) で得たヒト・SSTR5 cDNA 発現プラスミド pA-1-11-SSTR5、10 μg をリン酸カルシウム法で導入した。導入 24 時間後、培地を 10% 透析ウシ胎児血清を含む DMEM 培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR⁺ 細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記 (3) 記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR5-32-4 を選択した。

【0290】実験例 1 ヒトソマトスタチンレセプターを含有する CHO 細胞膜画分の調製

ヒトソマトスタチンレセプター発現 CHO 細胞株、SSTR1-8-3、SSTR2-HS5-9、SSTR3-15-19、SSTR4-1-2、あるいは SSTR5-32-4 (10⁶ 個) を 5 mM EDTA を添加したリン酸緩衝生理食塩水 (PBS-EDTA) に浮遊させ遠心した。細胞のペレットに細胞用ホモジネートバッファー (10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH = 7.5) を 10 ml 加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400 xg で 15 分遠心して得られた上清をさらに、100,000 xg で 1 時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を 2 ml のアッセイバッファー (25 ml トリス塩酸、1 ml EDTA、0.1% BSA (ウシ血清アルブミン)、0.25 ml PMSF、1 μg/ml ペプスタチン、20 μg/ml ロイペプチン、10 μg/ml フォスフォラミドン、pH = 7.5) に懸濁し、100,000 xg で 1 時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び 20 ml のアッセイバッファーに懸濁し、分注して、-80℃で保存し、使用の都度解凍して用いた。

【0291】実験例 2 ¹²⁵I-ソマトスタチン結合阻害率の測定

実験例 1 で調製した膜画分をアッセイバッファーで希釈して、3 μg/ml とし、チューブに 173 μl ずつ分注した。DMSO に溶解した化合物 2 μl と、200 pM の放射標識化ソマトスタチン (¹²⁵I-ソマトスタチン: アマシャム社製) 25 μl とを同時に添加した。最大結合量を測定するために、DMSO 2 μl と、200 pM の ¹²⁵I-ソマトスタチン 25 μl とを添加した反応液を調製した。また、非特異的結合を測定するために、DMSO に溶解した 100 μM のソマトスタチン 2 μl と、200 pM の ¹²⁵I-ソマトスタチン 25 μl とを添加した反応液も同時に調製した。25℃で 60 分反応させた後、ポリエチレンイミン処理したワットマングラス

フィルター (GF-B) を用いて反応液を吸引ろ過した。ろ過後、γ-カウンターを用いてろ紙上に残った

¹²⁵I-ソマトスタチンの放射活性を測定した。式

$$PBM = (B - NSB) / (B_0 - NSB) \times 100$$

(PBM: Percent Maximum Binding、B: 化合物を加えたときの放射活性、B₀: 最大結合放射活性、NSB: 非特異結合放射活性) を計算して、各被検物質の結合率 (%) を求めた。また、被検物質の濃度変化させて結合率を求め、50% 結合を阻害する被検物質の濃度 (IC₅₀ 値) を Hill プロットより算出した。以下に示す化合物の上記の方法で調べた各ヒト・ソマトスタチン受容体に対する反応性 (IC₅₀ 値, μM) は、各ヒト・ソマトスタチン受容体の何れかに対して 10 μM 以下の活性を示した。

実施例 1 の化合物

実施例 2 の化合物

実施例 3 の化合物

実施例 4 の化合物

実施例 5 の化合物

20 実施例 6 の化合物

実施例 7 の化合物

実施例 8 の化合物

実施例 9 の化合物

実施例 10 の化合物

実施例 11 の化合物

実施例 12 の化合物

実施例 13 の化合物

実施例 14 の化合物

実施例 15 の化合物

30 【0292】実施例 19 の化合物

実施例 20 の化合物

実施例 22 の化合物

実施例 23 の化合物

実施例 24 の化合物

実施例 26 の化合物

実施例 27 の化合物

実施例 29 の化合物

実施例 30 の化合物

実施例 31 の化合物

40 実施例 32 の化合物

実施例 33 の化合物

実施例 34 の化合物

実施例 35 の化合物

実施例 36 の化合物

実施例 37 の化合物

実施例 38 の化合物

実施例 39 の化合物

実施例 40 の化合物

実施例 41 の化合物

50 実施例 42 の化合物

実施例43の化合物
 実施例44の化合物
 実施例45の化合物
 実施例46の化合物
 実施例47の化合物
 実施例48の化合物

【0293】実施例49の化合物

実施例50の化合物
 実施例51の化合物
 実施例52の化合物
 実施例53の化合物
 実施例54の化合物
 実施例55の化合物
 実施例56の化合物
 実施例57の化合物
 実施例58の化合物
 実施例59の化合物
 実施例60の化合物
 実施例61の化合物
 実施例62の化合物
 実施例63の化合物
 実施例64の化合物
 実施例65の化合物
 実施例66の化合物
 実施例67の化合物
 実施例68の化合物
 実施例69の化合物
 実施例70の化合物
 実施例71の化合物
 実施例72の化合物
 実施例74の化合物
 実施例75の化合物
 実施例76の化合物

【0294】実施例77の化合物

実施例79の化合物

実施例80の化合物
 実施例82の化合物
 実施例83の化合物
 実施例84の化合物
 実施例86の化合物
 実施例87の化合物
 実施例89の化合物
 実施例90の化合物
 実施例92の化合物
 10 実施例93の化合物
 実施例94の化合物
 実施例95の化合物
 実施例96の化合物
 実施例98の化合物
 実施例99の化合物
 実施例101の化合物
 実施例102の化合物
 実施例103の化合物
 実施例104の化合物
 20 実施例105の化合物
 実施例106の化合物
 実施例107の化合物
 実施例108の化合物
 実施例109の化合物
 実施例110の化合物
 実施例111の化合物
 実施例112の化合物

実施例113から実施例245までの化合物

【0295】

- 30 【発明の効果】本発明の化合物 (I) またはその塩は、優れたソマトスタチン受容体機能調節作用を有し、かつ低毒性であるので、この作用に関連する疾患の安全な予防・治療薬となり得る。

【0296】

【配列表】

- <110> Takeda Chemical Industries, Ltd.
 <120> Aromatic Amine Derivatives, their Production Method and Agents
 <130> A98200
 <150> JP 10-298940
 <151> 1998-10-20
 <160> 10
 <210> 1
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223>
 <400> 1

	225		226
	GGTCGACCTC AGCTAGGATG TTCCCAATG		30
【 0 2 9 7 】	<210> 2 <211> 28 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> <400> 2 GGTCGACCCG GGCTCAGAGC GTCGTGAT		28
【 0 2 9 8 】	<210> 3 <211> 28 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> <400> 3 GGTCGACACC ATGGACATGG CGGATGAG		28
【 0 2 9 9 】	20 <210> 4 <211> 26 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> <400> 4		
【 0 3 0 0 】	GGTCGACAGT TCAGATACTG GTTGG		26
	<210> 5 <211> 30 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> <400> 5 GGTCGACCTC AACCATGGAC ATGCTTCATC		30
【 0 3 0 1 】	40 <210> 6 <211> 29 <212> DNA <213> Artificial Sequence <220> <223> <400> 6 GGTCGACTTT CCCCAGGCC CTACAGGTA		29
【 0 3 0 2 】	<210> 7		

227

228

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

GGCTCGAGTC ACCATGAGCG CCCCCTCG

2 8

【0303】

<210> 8

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 8

GGGCTCGAGC TCCTCAGAAG GTGGTGG

27

【0304】

<210> 9

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 9

GGTCGACCAC CATGGAGCCC CTGTCC

28

【0305】

<210> 10

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

CCGTCGACAC TCTCACAGCT TGCTGG

2 6

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード' (参考)

A 6 1 K 31/343

A 6 1 K 31/343

31/381

31/381

31/39

31/39

31/40

31/40

31/404

31/404

31/4045

31/4045

31/4184

31/4184

31/426

31/426

31/44

31/44

31/4406

31/4406

31/445			31/445		
31/472			31/472		
31/4725			31/4725		
31/495			31/495		
31/496			31/496		
A 6 1 P 3/10			A 6 1 P 3/10		
43/00	1 1 1		43/00	1 1 1	
C 0 7 C 237/06			C 0 7 C 237/06		
255/60			255/60		
C 0 7 D 209/08			C 0 7 D 209/08		
209/14			209/14		
209/16			209/16		
211/62			211/62		
213/56			213/56		
217/08			217/08		
217/22			217/22		
217/24			217/24		
235/26			235/26		B
277/36			277/36		
295/12			295/12		Z
295/22			295/22		A
307/68			307/68		
307/81			307/81		
327/04			327/04		
333/20			333/20		
409/12			409/12		
// C 1 2 N 5/10			C 1 2 N 5/00		B
15/09	Z N A		15/00	Z N A A	

(72)発明者 阪野 義広
 大阪府高槻市名神町17-17 スクウェアサ
 ークル202号